Nachbargruppeneffekte bei der Dehydrierung aromatischer Amine

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Joachim Gerloff

aus Berlin

1976

1975

Nachbargruppeneffekte bei der Dehydrierung aromatischer Amine

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Joachim Gerloff

aus Berlin

1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. MÖHRLE
2. Berichterstatter: Prof. Dr. K. REHSE

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1976

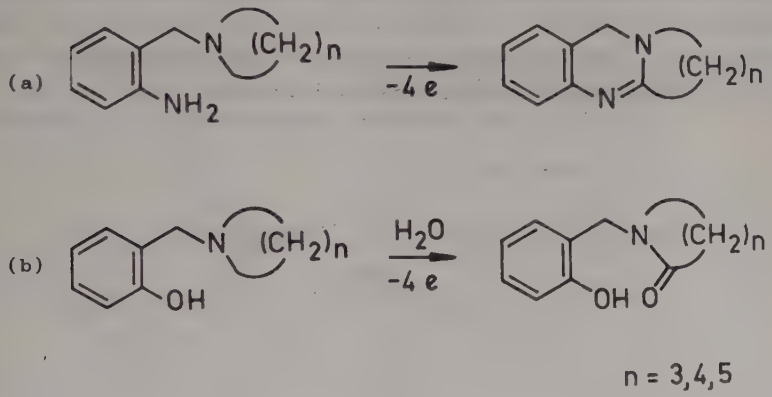
Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.
Für die Überlassung des Themas, sowie die stets gewährte Unterstützung und Förderung der Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. H. Möhrle herzlich.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung und Problemstellung	1
A. Wahl der Modellsubstanzen	3
1. Darstellung der o-Phenylen-diamine	6
2. Darstellung der o-Amino-phenole	9
3. Darstellung der Phenylpiperidin-Derivate	10
4. Darstellung der o-Amino-benzylamine	11
5. Darstellung der o-Amino-acetophenone	13
B. Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierungen der o-Phenylen-diamine	15
C. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen der o-Amino-phenole	28
D. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen der Phenylpiperidin-Derivate	31
E. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen der o-Amino-benzylamine	37
F. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen der o-Amino-acetophenone	40
Zusammenfassung	57
Beschreibung der Versuche	60
Literaturverzeichnis	107

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Dehydrierung tertiärer alicyclischer Amine mit Quecksilber(II)-äthylendiamintetraacetat kann bei Vorliegen zusätzlicher nucleophiler Funktionen im Molekül in geeigneter Entfernung und sterischer Anordnung zu einer doppelten Dehydrierung unter Bildung von Bicyclen [1] oder deren Hydrolyseprodukten [2] führen. Im Hinblick auf die Nachbargruppe erstreckt sich die Anwendbarkeit dieser Reaktion auch auf aromatische Funktionen. So liefern o-Amino-benzylamine bei der Dehydrierung cyclische Amidine [3] (a), während Phenol-Mannichbasen entsprechende Phenol-Lactame [4] ergeben (b).



Als Dehydrierungszentren wurden aber bisher lediglich cyclische tertiäre aliphatische Amine benutzt, da hierbei aufgrund der

---

1) H. MÖHRLE und S. MAYER, Tetrahedron Letters (London) 1967, 5173

2) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 299, 122 (1966) und frühere Mitt.

3) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Arch. Pharmaz. 306, 541 (1973)

4) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Tetrahedron (London) 27, 3695 (1971)

relativ starken Basizität stets mit einer Stickstoff-Dehydrierung gerechnet werden konnte.

Es erhob sich daher die Frage, ob auch schwächer basische, aromatische Amine einer Dehydrierung und weiterhin einer Nachbargruppenbeteiligung nucleophiler Funktionen zugänglich sind.

Ziel der Arbeit war daher :

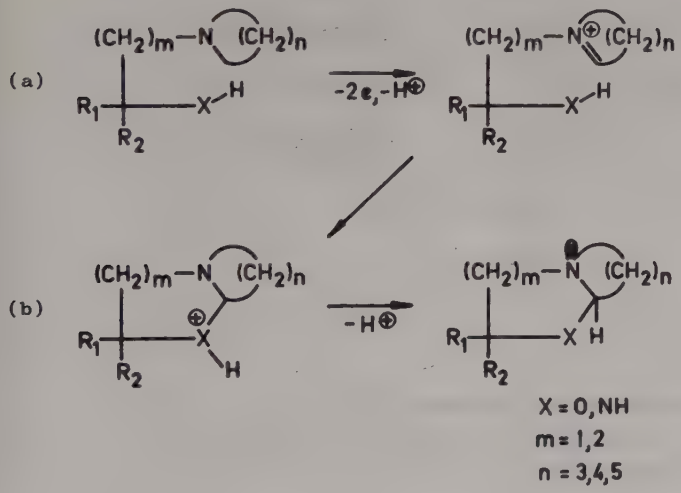
1. Die Darstellung von cyclischen tertiären aromatischen Aminen mit orthoständiger nucleophiler Funktion.

2. Der Einsatz dieser Modellverbindungen in die Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung und die Identifizierung evtl. Reaktionsprodukte.

3. Die Festlegung des Reaktionsmechanismus' und die Entscheidung, ob eine Nachbargruppenbeteiligung eintritt.

A. WAHL DER MODELLSUBSTANZEN

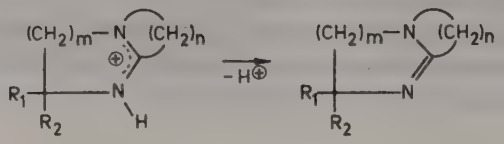
Aufgrund umfangreicher Studien an Modellsubstanzen [2] ist der Mechanismus der Dehydrierung von tertiären cyclischen Aminen mit Quecksilber(II)-AeDTA wahrscheinlich gemacht worden. Danach greift der Quecksilber(II)-Organokomplex am tertiären Stickstoff an und führt in einer Vierzentren-Reaktion schließlich unter Entzug von 2 Elektronen zu einem Carbenium-Immonium-Ion (a). Trägt das tertiäre Amin in β- oder γ-Stellung eine H-acide Funktion, addiert sich dieses Nucleophil im Sinne einer intramolekularen MANNICH-Reaktion an das Carbenium-Immonium-Ion unter Ausbildung eines Bicyclus' (b). Diese Nachbargruppenbeteiligung macht eine zweite Dehydrierung möglich, wenn die Bedingungen für eine stereoelektronische trans-Eliminierung [2] gegeben, d. h. freies Elektronenpaar am tertiären Stickstoff und angulärer Wasserstoff antiperiplanar angeordnet sind.

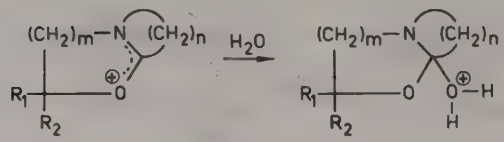


Das Endprodukt der Dehydrierung ist abhängig von der Art der beteiligten Nachbargruppe :

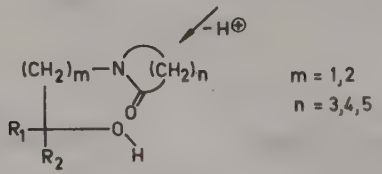
Primäre Amine führen nach doppelter Dehydrierung im allgemeinen zu cyclischen, hydrolysestabilen Amidinen [1),3),5)] (c), während alkoholische [2)] oder phenolische [4)] Hydroxylgruppen, sowie sekundäre und tertiäre Amine [6)] nicht in der Lage sind, die bicyclische Zwischenstufe nach dem zweiten Dehydrierungsschritt zu stabilisieren. Die Abspaltung eines Protons, die zum Ladungsausgleich führen würde, ist nicht möglich. Es kommt daher zu hydrolytischer Ringöffnung unter Ausbildung von Lactamen (d).

(c)





(d)



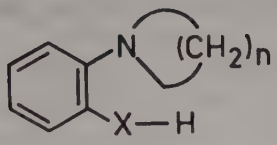
5) R. FEIL, Dissertation Tübingen 1970

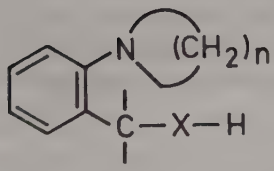
6) H. MÖHRLE und S. MAYER, Tetrahedron Letters (London) 1968, 889 und 1471

Die Konzeption der Modellsubstanzen ergab sich aus zwei Forderungen :

1. Tertiäre aromatische Aminofunktion
2. H-acide Nachbarfunktion in β- bzw. γ-Stellung.

Es wurden dementsprechend folgende Substanzklassen gewählt :

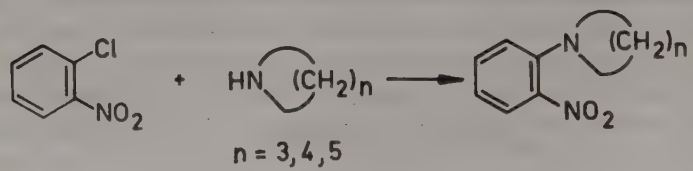




$X = O, NH, NR, CH_2$; $n = 3,4,5$

1. DARSTELLUNG DER ORTHO-PHENYLEN-DIAMINE

2-Chlor-nitrobenzol wurde jeweils mit der doppelten äquimolaren Menge sek. Amin zu den entsprechenden Nitroaminen umgesetzt.



Die Reduktion der Nitrogruppe erfolgte nach [7] mit Zinn(II)-chlorid-Dihydrat in konz. Salzsäure. Die nach der Aufarbeitung anfallenden farblosen Öle wurden nach Destillation über ihre Perchlorate gereinigt und charakterisiert; kristalline Produkte konnten durch Sublimation oder Umkristallisation rein erhalten werden.

Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht der dargestellten o-Phenylendiamine, während in Tabelle 2 die durch Umsetzung der betreffenden Amine mit Benzoylchlorid erhaltenen Benzamid-Derivate aufgeführt sind.

---

7) M. M. SIDKY und A. A. EL-KATEB, Arch. Pharm. 301, 571 (1968)

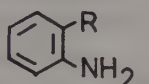
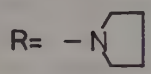
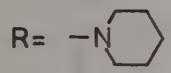
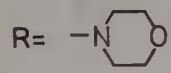
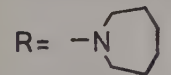
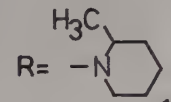
	Schmp. bzw. Sdp. (Torr)	Ausbeute
 2	97 - 100° (2) (Lit.[8] 73 - 75° (0,07)) Perchlorat: 187 - 188°	90,6 %
 4	45° (Lit.[9] 45,5°) Perchlorat: 140 - 142°	90,6 %
 6	98° (Lit.[10] 98 - 98,5°)	88,1 %
 8	164 - 168° (14) (Lit.[11] 160° (10))	73,5 %
 10	44 - 45° (Lit.[12] 45°) Perchlorat: 130 -131°	71,0 %

Tabelle 1

8) M. D. NAIR und R. ADAMS, J. Amer. chem. Soc. 83, 3518 (1961)

9) E. LELLMANN und R. JUST, Chem. Ber. 24, 2103 (1891)

10) C. B. KREMER, M.MELTSNER und L. GREENSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 61, 2552 (1939)

11) K. H. SAUNDERS, J. chem. Soc. (London) 1955, 3275

12) O. METH-COHN, R. K. SMALLEY und H. SUSCHITZKY, J. chem. Soc. (London) 1963, 1666

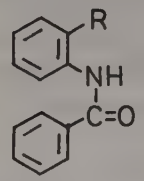
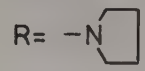
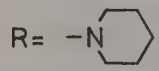
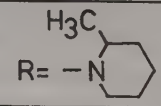
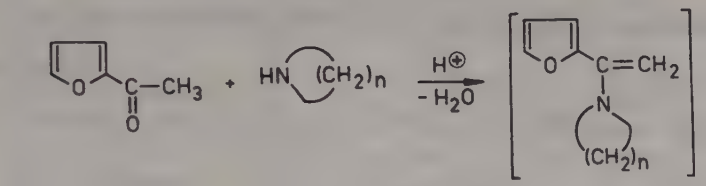
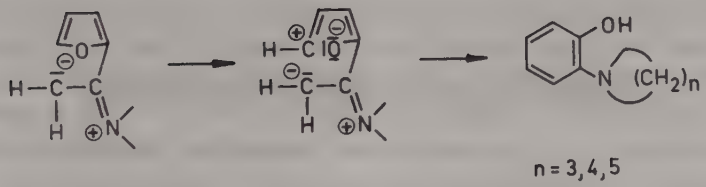
	Schmp.	Ausbeute
R=  **11**	129 - 130°	88,4 %
R=  **12**	80° (Lit.[8] 79 - 80°)	89,3 %
 **13**	99 - 100°	86,7 %

Tabelle 2

2. DARSTELLUNG DER ORTHO-AMINO-PHENOLE

Nach BIRKOFER und DAUM [13] sind N-substituierte o-Amino-phenole durch Umsetzung von 2-Furyl-methylketon mit den entsprechenden Aminen leicht zugänglich. Das intermediär gebildete Enamin lagert sich unter Stabilisierung durch das aromatische System in das Benzol-Derivat um, wobei eine intramolekulare Addition der polaren ungesättigten Komponente an den Enamin-β-Kohlenstoff angenommen wird [13].





n = 3,4,5

Die Darstellung wurde meist in Benzol unter saurer Katalyse und unter azeotroper Abdestillation des Reaktionswassers durchgeführt. Die auf diesem Wege erhaltenen o-Amino-phenole wurden durch Destillation i. Vak. isoliert und durch Sublimation oder Umkristallisation gereinigt. Tabelle 3 zeigt die dargestellten Substanzen.

---

13) L. BIRKOFER und G. DAUM, Chem. Ber. 95, 183 (1962)

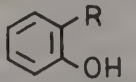
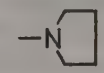
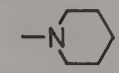
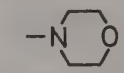
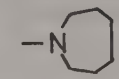
	Schmp. bzw. Sdp. (Torr)	Ausbeute
R=  **14**	111° (Lit.[13,14] 111°)	78,4 %
R=  **15**	74 - 75° (Lit.[13] 75° [15] 70 - 72°)	59 %
R=  **16**	131° (Lit.[13] 131° [16] 128°)	69,2 %
R=  **17**	135° (5) Hydrochlorid: 151 - 152°	46,3 %

Tabelle 3

3. DARSTELLUNG DER PHENYLPIPERIDIN-DERIVATE

Ortho-Toluidin und o-Anisidin wurden jeweils mit der äquivalenten Menge 1,5-Dibrompentan in abs. Toluol unter Zusatz von wasserfreiem Natriumcarbonat nach SOMMERS [14] umgesetzt. Die anfallenden Öle wurden über ihre Perchlorate gereinigt und charakterisiert (Tabelle 4).

---

14) A. H. SOMMERS, J. Amer. chem. Soc. 78, 2439 (1956)

15) A. H. SOMMERS und S. E. AALAND, J. Amer. chem. Soc. 75, 5280 (1953)

16) A. W. CAMPBELL und M. C. REED, Ind. eng. Chem. 28, 656 (1936)

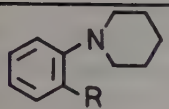
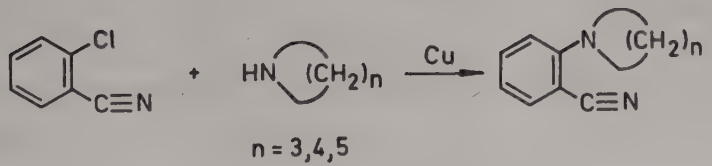
	Schmp. bzw. Sdp. (Torr)	Ausbeute
R= $-O-CH_3$ **18**	137° (12) (Lit.[15] 128° (8)) Perchlorat: 211°	63,3 %
R= $-CH_3$ **19**	125° (17) (Lit.[15] 65 - 66° (0,6)) Perchlorat: 208 - 209°	55,7 %

Tabelle 4

4. DARSTELLUNG DER ORTHO-AMINO-BENZYLAMINE

Nach dem Verfahren von HEMMERLING [17] wurde 2-Chlor-benzonitril mit dem entsprechenden Amin unter Zusatz von Kupferbronze 20 Stunden zum Sieden erhitzt. Die erhaltenen o-Aminobenzonitrile wurden nach der Destillation i. Vak. über ihre Perchlorate gereinigt.



n = 3,4,5

17) H.-J. HEMMERLING, Dissertation Berlin 1975

Die Reduktion der Benzonitrile zu den korrespondierenden primären Aminen wurde nach [18] mit Lithiumaluminiumhydrid in abs. Äther durchgeführt. Die ölig anfallenden Reaktionsprodukte wurden i. Vak. fraktioniert destilliert, in ihre Salze überführt und charakterisiert.

Eine Übersicht der dargestellten o-Amino-benzylamine gibt Tabelle 5.

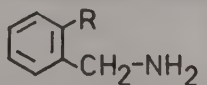
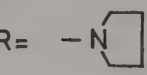
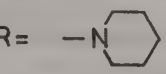
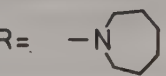
	Schmp.	Ausbeute
 **21**	Mono-Perchlorat 117 - 118°	93,8 %
 **23**	Mono-Hydrochl. 215° (u. Zers.)	95,5 %
 **25**	Mono-Perchlorat 160°	94 %

Tabelle 5

18) R. F. NYSTROM und W. G. BROWN, J. Amer. chem. Soc. 70, 3738 (1948)

5. DARSTELLUNG DER ORTHO-AMINO-ACETOPHENONE

Durch Umsetzung von 2-Fluor-acetophenon mit äquimolaren Mengen der entsprechenden Amine in Dimethylsulfoxid unter Zusatz von wasserfreiem Natriumcarbonat ließen sich die o-Amino-acetophenone nach [19] darstellen. Die bei der Aufarbeitung isolierten öligen Reaktionsprodukte, aufgeführt in Tabelle 6, wurden über ihre Perchlorate gereinigt.

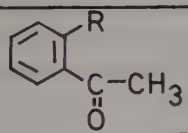
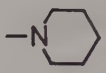
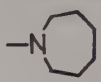
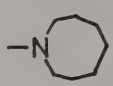
	Schmp. Perchlorat	Ausbeute
R= 27	162 - 164°	77,8 %
R=  28	173 - 175° (Lit.[19] Hydrochlorid 203°)	76 %
R=  29	143 - 144°	58,9 %
R=  30	199 - 200°	54 %

Tabelle 6

19) H. BADER, A. R. HANSEN und F. J. McCARTY, J. Org. Chem. 31, 2319 (1966)

Zur Darstellung von o-Piperidino-benzophenon wurde analog zu der von **18** o-Amino-benzophenon mit der äquivalenten Menge 1,5-Dibrompentan in abs. Toluol umgesetzt. Die Reduktion des Reaktionsproduktes mit Natriumborhydrid in verd. Äthanol lieferte den Aminoalkohol **32**, wiedergegeben in Tabelle 7.

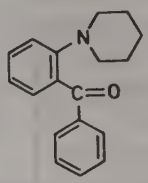
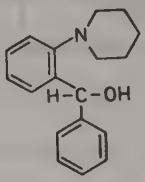
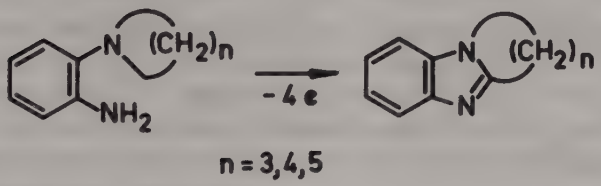
	Schmp.	Ausbeute
 **31**	94 - 95°	41 %
 **32**	Perchlorat 152 - 153°	95,4 %

Tabelle 7

B. Hg(II)-AeDTA - DEHYDRIERUNGEN DER ORTHO-PHENYLEN-DIAMINE

Die Dehydrierungen wurden mit der für 4 bzw. 8 Oxidat.-Äquiv. berechneten Menge Reagenz aus gelbem Quecksilberoxid und Dinatriumäthylendiamintetraacetat in 50proz. Äthanol unter Standardbedingungen [20] durchgeführt.

Die Dehydrierungsreaktionen setzten bei allen Verbindungen - ausgenommen beim Morpholin-Derivat **6** - stets spontan nach Zugabe des Amins zur Reagenzlösung ein und schritten schnell voran, erkenntlich an der stürmischen Abscheidung von Quecksilber und freier Äthylendiamintetraessigsäure. Als Umsetzungsprodukte konnten die entsprechenden Amidine, die 1,2-disubstituierte Benzimidazole darstellen, in z. T. quantitativer Ausbeute erhalten werden, wie Tabelle 8 zeigt.



n = 3,4,5

20) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Arch. Pharmaz. 302, 291 (1969)

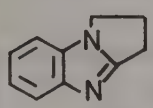
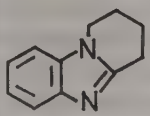
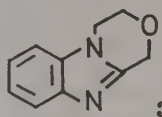
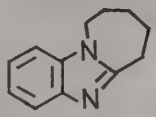
	Schmp.	Ausbeute	Ausgesch. Hg ber. auf 4 Oxid.-Äquiv.
 **33**	115° (Lit.[8]) 114 - 115° [21]) 115°)	quant.	90,4 %
 **34**	101° (Lit.[8]) 99 - 100° [11]) 101 - 102° [22]) 107° [23]) 100 - 101° [24]) 100 - 102,5°)	quant.	96,2 %
 **35**	129 - 130° (Lit.[8]) 129 - 130°)	46,7 % *)	38,4 % *)
 **36**	124° (Lit.[8]) 124 - 125° [11]) 125 - 126°)	quant.	67,6 %

Tabelle 8

*) 150 Min. Reaktionszeit

21) W. REPPE et al., Liebigs Ann. Chem. 596, 209 (1955)

22) G. MORGAN und J. STEWART, J. chem. Soc. (London) 1938, 1292

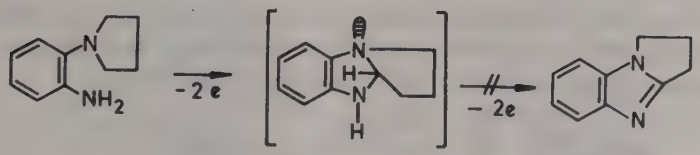
23) R. HUISGEN und H. RIST, Liebigs Ann. Chem. 594, 159 (1955)

24) W. L. MOSBY, J. Org. Chem. 24, 419 (1959)

Der Verlauf der Dehydrierung lehrt, daß auch schwächer basische Amine, z. B. aromatischen Charakters, einer Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung zugänglich sind. Offensichtlich findet daran anschließend unter Nachbargruppenbeteiligung eine intramolekulare MANNICH-Reaktion statt, die zu den 1,2-disubstituierten Dihydrobenzimidazolen führt. Diese Derivate sind bekanntermaßen sehr oxidationsempfindlich, so daß allein aus dem Verbrauch an Dehydrierungsreagenz nicht auf eine zweite stereoelektronische Dehydrierung geschlossen werden kann, die schließlich die Benzimidazol-Derivate ergibt.

In diesem Zusammenhang überraschte es zunächst, daß das Pyrrolidin-Derivat **2** nicht unter Zwei-Elektronenentzug reagierte, sondern ebenfalls doppelt dehydriert wurde. Es wäre nach den bisherigen Untersuchungen zu erwarten gewesen, daß der zunächst entstehende Bicyclus vom Octantyp nicht mehr stereoelektronisch weiterreagieren könnte. Für dieses andersartige Verhalten sind drei Gründe zu diskutieren :

1. Das als Zwischenprodukt gebildete Azapyrrolizidin-Derivat **37** a liegt, wie das Pyrrolizidin selbst, nur in der cis-verknüpften Form vor [25], zusätzlich durch den ebenen Benzolring fixiert. Die zweite Dehydrierung wäre dann die Folge einer unspezifischen Oxidation zum quasi-aromatischen Benzimidazol.



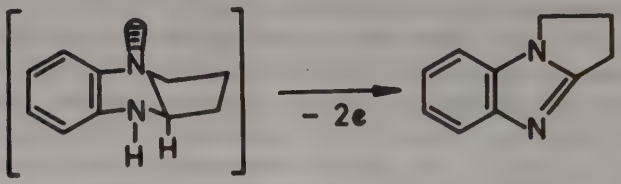
2 **37a** **33**

2. Die zweite Dehydrierung geht vom sekundären Stickstoff des Azapyrrolizidins **37**a aus, verläuft also unter stereoelektro-

25) F. BOHLMANN und C. ARNDT, Chem. Ber. 91, 2167 (1958)

nischen Bedingungen. Sekundäre Amine reagieren aber im allgemeinen - mit Ausnahme einiger Tetrahydroisochinolin-Derivate [26] - überhaupt nicht.

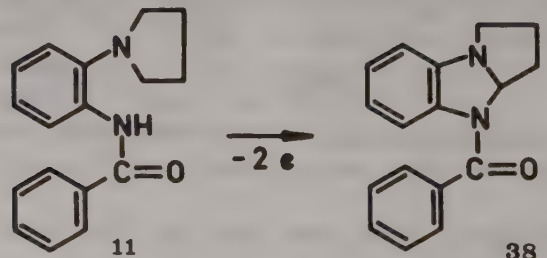
3. Nach den Ergebnissen von FEIL [5] wäre zu vermuten, daß auch im vorliegenden Fall das Azapyrrolizidin aufgrund der Möglichkeit des Stickstoffs, durchzuschwingen, zumindest im N-merkurierten Komplex in der Lage sein müßte, die trans-verknüpfte Form **37** b einzunehmen, wobei nicht entschieden werden kann, ob dies durch die Besetzung einer Koordinationsstelle im Komplex durch den Stickstoff begünstigt wird.



37 b **33**

Für eine Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten wurden die benzoylierten Amine **11** - **13** dehydriert.

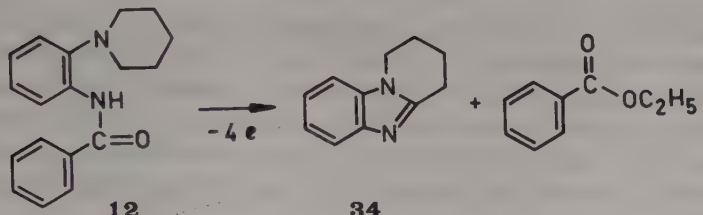
Durch den partiellen Doppelbindungscharakter der Amidfunktion in Verbindung **11** sollte eine Einebnung des Azapyrrolizidin-Ringsystems resultieren, ein Durchschwingen des Stickstoffs zur trans-Form somit unmöglich sein. In Übereinstimmung mit dieser These wurde bei der Dehydrierung ausschließlich das Dihydrobenzimidazol-Derivat **38** in guter Ausbeute isoliert.



11 **38**

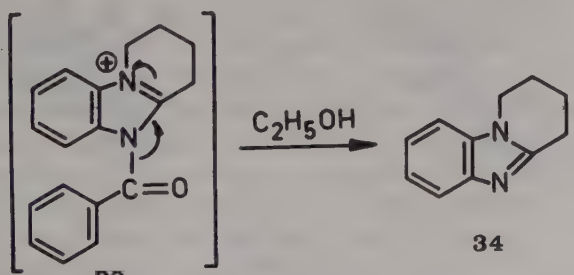
26) J. KNABE und H. ROLOFF, Arch. Pharmaz. 298, 561 (1965)

Erwartungsgemäß kommt es bei der Dehydrierung des Amids **12** zu einem doppelten Elektronenentzug, da im Zwischenprodukt eine trans-Verknüpfung möglich und auch wahrscheinlich ist. Überraschenderweise wurde aber in quantitativer Ausbeute das Benzimidazol-Derivat **34** erhalten, sowie Benzoesäureäthylester gaschromatografisch nachgewiesen.



12 **34**

Unter der Annahme, daß die Dehydrierung die Stufe des N-Benzoylbenzimidazols **39** - als Kation - durchläuft, erhält man einerseits die von STAAB [27] untersuchte Spezies der Azolide. Diese Amide, deren Stickstoff Glied eines quasi-aromatischen Fünfringes mit mindestens zwei Stickstoffatomen im Ring ist, stellen sehr reaktive Verbindungen dar und unterliegen leicht der Hydrolyse [27),28),29)]. Die Reaktivität ist in der Einbeziehung des Elektronenpaares des Amid-Stickstoffs in das aromatische System und damit einhergehender Aktivierung der Carbonylfunktion gegenüber nucleophilem Angriff begründet [28)].



39 **34**

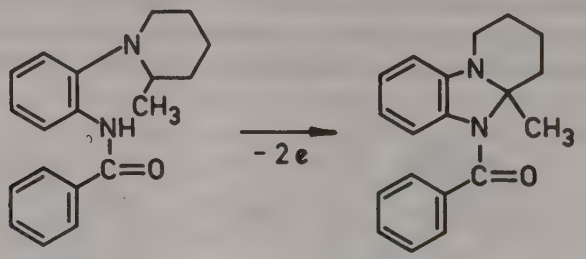
27) H. A. STAAB, Chem. Ber. 89, 1927 (1956)
28) H. A. STAAB, Chem. Ber. 90, 1320 (1957)
29) H. A. STAAB, W. OTTING und A. UEBERLE, Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem. 61, 1000 (1957)

Aufgrund der zusätzlichen quartären Struktur des Zwischenproduktes **39** muß andererseits eine Fragmentierung in Analogie zu GROB [30),31)] als wahrscheinlich diskutiert werden, entsprechend etwa der Imin-bildenden Fragmentierung nach dem Prinzip

$$a - b \vdots - N - C \vdots - X$$

Der Benzoylrest stellt die elektrofuge Gruppe a - b dar, während der quartäre Stickstoff die nucleofuge Gruppe X bildet. Das nach Fragmentierung entstehende Benzimidazol entspricht dem Bruchstück N = C. Die Besonderheit des vorliegenden Falles besteht darin, daß die nucleofuge Gruppe X im ungesättigten Fragment verbleibt, da sich das System durch Ladungsausgleich stabilisiert.

Die Dehydrierung des Amids **13** verlief unter Zwei-Elektronenentzug, da der α-ständige Wasserstoff am tertiären Kohlenstoffatom wegen der größeren Stabilität eines tertiären Carboniumions bevorzugt als Proton eliminiert wird. Eine doppelte Dehydrierung in Richtung zum sekundären Kohlenstoffatom fand nicht statt, was den bisherigen Erfahrungen entspricht.



13 **40**

30) C. A. GROB und P. W. SCHIESS, Angew. Chem. 79, 1 (1967)
31) C. A. GROB, Angew. Chem. 81, 543 (1969)

Die Reaktionsprodukte der Benzamid-Dehydrierungen zeigt Tabelle 9.

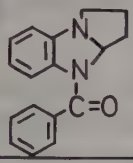
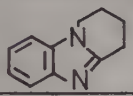
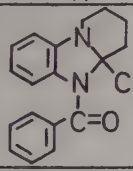
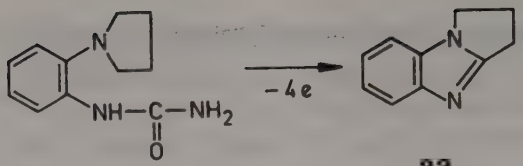
Ausg. Verb.	Reakt.Prod.	Schmp.	Ausbeute	Abgesch. Hg	Ber. auf Oxidat.-Äquiv.
11	 **38**	88 - 90°	83,7 %	114 %	2
12	 **34**	101°	quant.	97,5 %	4
13	 **40**	137 - 138°	69,4 %	61,7 %	2

Tabelle 9

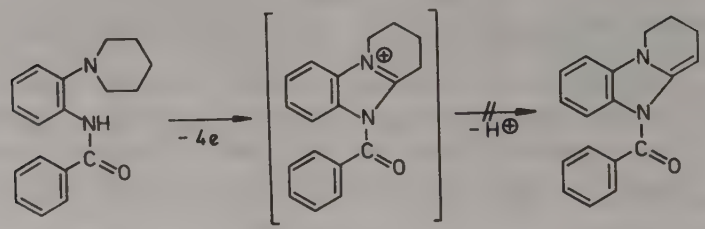
Die Ergebnisse der Dehydrierungen der o-Phenylen-diamine zeigen im Vergleich, daß ein unspezifisches Reaktionsverhalten weitgehend auszuschließen ist. In bezug auf den Dehydrierungsmechanismus des Pyrrolidin-Derivates **2** darf demnach die diskutierte Möglichkeit 3 als wahrscheinlich angenommen werden. Dem widerspricht auch nicht die Tatsache, daß HEMMERLING [17] bei Dehydrierung des analogen Harnstoff-Derivates nicht das entsprechende Dihydrobenzimidazol, sondern unter 4-Elektronenentzug das Benzimidazol **33** erhielt.



33

Man wird annehmen müssen, daß in diesem Fall praktisch keine Einebnung des Azapyrrolizidin-Ringsystems erfolgte, weil ein Ausweichen des partiellen Doppelbindungscharakters zur exocyclischen NH_2- Gruppe möglich ist.

Überraschend war für uns der Reaktionsverlauf beim Einsatz des Benzamid-Derivates **12** in die Dehydrierung, weil HUISGEN und RIST [23] das Benzoylprodukt **41** bei der Umsetzung von 1,2-Tetramethylen-benzimidazol (**34**) erhalten haben.

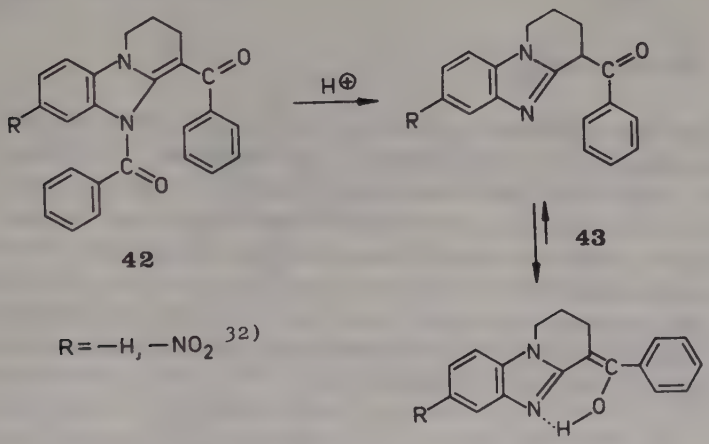


12 **39** **41**

Eigentlich sollte diese Verbindung, wenn sie stabil ist, auch bei einer doppelten Dehydrierung des Piperidino-phenylbenzamids entstehen, nämlich durch Umlagerung der primär entstandenen Immoniumverbindung **39** in das Enamin **41**. Wir erhielten aber das Benzimidazol-Bruchstück **34**, das durch Abspaltung des Benzoylrestes gebildet wird.

Beim Nacharbeiten der von HUISGEN und RIST angegebenen Benzoylierungsvorschrift [23] wurde gefunden, daß das zunächst gebildete Dibenzoylprodukt **42** in heißem Äthanol oder heißer Salzsäure leicht einen Benzoylrest unter Rearomatisierung

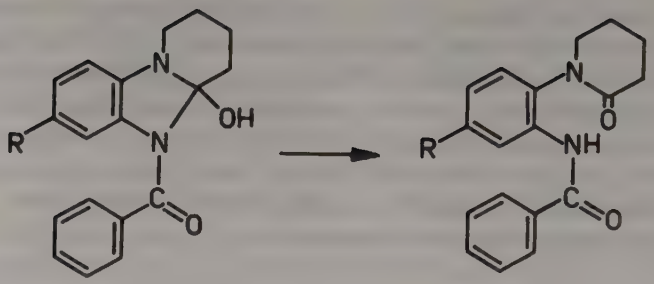
wieder abspaltet. Das resultierende Produkt **43** wurde aufgrund seines spektralen Verhaltens als 4-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido-[1,2-a]-benzimidazol erkannt, das im Tautomeriegleichgewicht überwiegend in seiner Enolform vorliegt. Somit muß der Strukturvorschlag von HUISGEN und RIST berichtigt werden. **34** verhält sich bei der Benzoylierung damit völlig analog der von SPIEGEL und KAUFMANN [32] beschriebenen Umsetzung von 1,2-Tetramethylen-5-nitro-benzimidazol.



Als Nebenprodukt wurde ferner das Lactam **44** isoliert, das vermutlich durch Hydrolyse des N-Benzoyl-Zwischenproduktes über eine Carbinolbase im alkalischen Milieu entstanden ist.

---

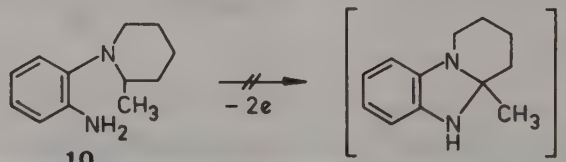
32) L. SPIEGEL und H. KAUFMANN, Chem. Ber. 41, 679 (1908)



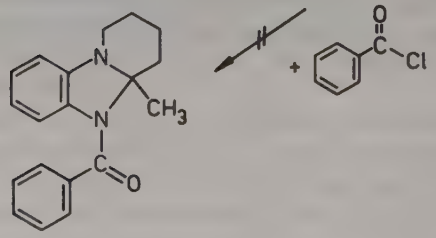
R= —H, —NO_2 [32]

44

Bei der Dehydrierung des Pipecolin-Derivates **10** deutet die Abscheidung von 95 % Quecksilber, berechnet für 4 Oxidat.-Äquiv., auf einen ungewöhnlichen Verlauf der Reaktion hin. Um auch eine teilweise Reaktion im erwarteten Sinne auszuschließen, wurde das Dehydrierungsprodukt benzoyliert und dc mit authentischem **40** verglichen. Dabei zeigte sich, daß keine Spur **40** entstanden und damit auch das Mono-Dehydrierungsprodukt entweder nicht gebildet oder zumindest am Ende der Reaktionszeit nicht mehr vorhanden war.



10



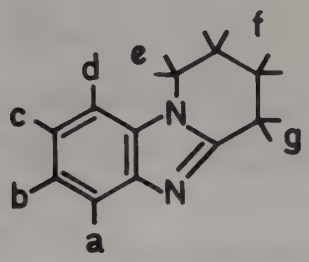
40

Vielmehr lieferte die Dehydrierung von **10** Polymerprodukte, was in Hinblick auf die abgeschiedene Quecksilbermenge auch plausibel erscheint.

Vergleichende kernresonanzspektroskopische Untersuchungen der Benzimidazole und Dihydrobenzimidazole

1. Benzimidazole

Die Abb. 1 zeigt das NMR-Spektrum von **34** , aufgenommen in $CDCl_3$. Die Zuordnung der Protonen soll an diesem Beispiel erläutert werden.



Das aromatische Proton $H_{(a)}$ ist durch Anisotropieeffekt des benachbarten Stickstoffs nach tiefem Feld verschoben und erscheint bei δ = 7,64 ppm durch o-,m- und p-Kopplung mit den übrigen aromatischen Protonen $H_{(b-d)}$ als Multiplett. Das Signal der Aromaten-Protonen $H_{(b-d)}$ zeigt angenäherte Triplettstruktur mit Schwerpunkt bei δ = 7,2 ppm, wobei o-Kopplung (J = 6,5 Hz) und m-Kopplung (J = 3 Hz) zu unterscheiden sind.

Die chemische Verschiebung der 8 Protonen des Piperidin-Anteils ist charakteristisch : Die dem Stickstoff benachbarten Protonen $H_{(e)}$ sind nach tiefstem Feld verschoben und zeigen ein grobes Triplett bei δ = 4,00 ppm ; bei δ = 3,05 ppm erscheint ein Signal gleicher Multiplizität für die beiden Protonen $H_{(g)}$. Die 4 Protonen $H_{(f)}$ werden schwerpunktmäßig bei δ = 2,02 ppm zur Resonanz gebracht, wobei ihr Signal angenäherte Pentuplett-Struktur aufweist.

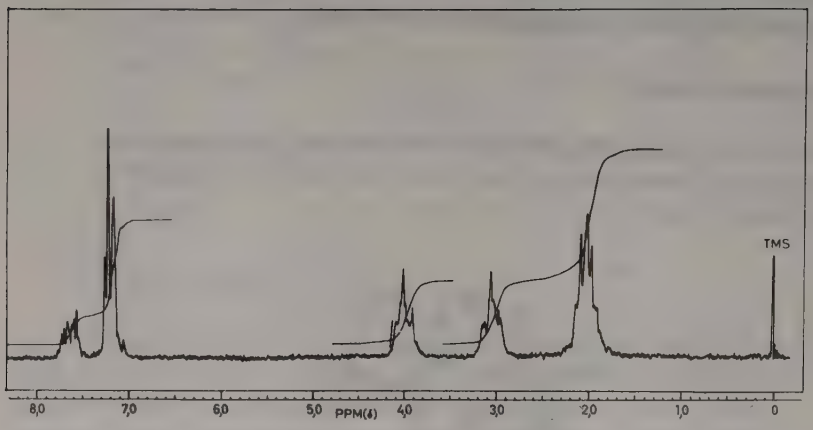


Abb. 1: NMR-Spektrum von **34** in $CDCl_3$

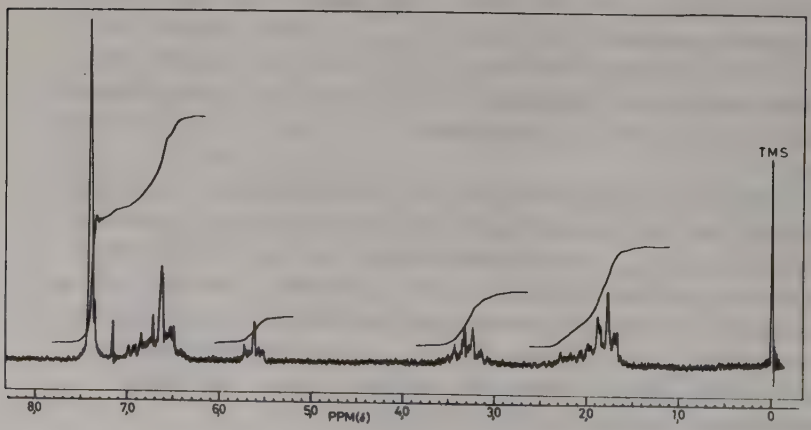
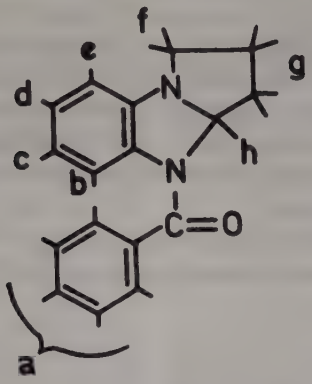


Abb. 2: NMR-Spektrum von **38** in $CDCl_3$

2. Dihydrobenzimidazole

In Abb. 2 ist das NMR-Spektrum von **38**, aufgenommen in $CDCl_3$, wiedergegeben. Die Protonen-Zuordnung wird an diesem Beispiel dargelegt.



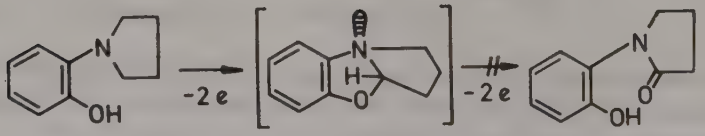
Die 5 aromatischen Protonen $H_{(a)}$ des Benzoylrestes erscheinen als angeschnittenes Singulett bei tiefstem Feld (δ = 7,42 ppm). Im Bereich δ = 7,10 bis 6,34 ppm liegt das Multiplett der Aromaten-Protonen $H_{(b-e)}$. Das aminalische Proton $H_{(h)}$ zeigt ein grobes Triplett bei δ = 5,63 ppm mit der scheinbaren Kopplung J = 6 Hz. Die beiden Protonen $H_{(f)}$ erscheinen bei δ = 3,30 ppm als relativ symmetrisches Multiplett, während das Resonanzsignal der 4 Protonen $H_{(g)}$ als breites Multiplett im Bereich δ = 2,40 bis 1,50 ppm liegt.
Strukturbeweisend ist vor allem die Resonanzlage des Protons $H_{(h)}$, die im Vergleich zu den entsprechenden Protonen der Ausgangsverbindung um über 2,5 ppm nach tieferem Feld verschoben ist.

C. Hg(II)-AeDTA - DEHYDRIERUNGEN DER ORTHO-AMINO-PHENOLE

Unter den üblichen Standardbedingungen wurden die Phenolamine der Dehydrierung unterworfen, wobei immer die für 8 Oxidat.-Äquiv. errechnete Menge an gelbem Quecksilberoxid und AeDTA eingesetzt wurde.

Als Reaktionsprodukte konnten bei den Verbindungen mit 6- oder 7-gliedrigem cyclischen Aminanteil die bisher nicht bekannten Lactame in guter Ausbeute erhalten werden. Ihre Struktur wurde aufgrund der Elementaranalysen und ihres spektralen Verhaltens gesichert. Kennzeichnend waren wieder spontaner Beginn und rascher Verlauf der Reaktion.

Das o-Pyrrolidino-phenol **14** ließ sich jedoch nicht zum entsprechenden Pyrrolidon-Derivat dehydrieren, es wurde vielmehr polymeres Material erhalten.



14 **45**

Dieses reaktive Verhalten steht zwar im Gegensatz zum Stickstoff-Analogen, läßt sich aber anhand der zu formulierenden Zwischenstufen erklären : Der nach Zwei-Elektronenentzug auftretende Oxapyrrolizidinring **45** ist cis-verknüpft, d. h. Transplanarität zwischen freiem Elektronenpaar des Stickstoffs und angulärem Wasserstoff kann wegen des Unvermögens des Sauerstoffs, durchzuschwingen, nicht erwartet werden. Das bedeutet, daß Stickstoff- und Sauerstoff-Analoge in Nachbargruppen nicht gleichwertig reagieren. Während Hydroxy-Nachbargruppen sich "normal" verhalten, d. h. die Oxaverbindungen weitgehend den angulären Monoazabicyclen in der Konformation entsprechen, sind die Diazaverbindungen durch Sickstoffinversion beweglicher [3),4),5)]

Die Tabelle 10 zeigt die isolierten Phenollactame.

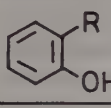
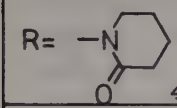
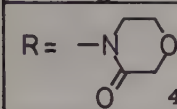
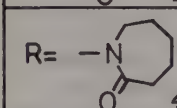
	Schmp.	Ausbeute	Lactam-carbonyl IR-Bande	Ausgesch. Hg, ber. auf 4 Ox.-Äquiv.
R=  **46**	146,5 - 147,5°	96,2 %	1610 cm^{-1}	106 %
R=  **47**	163 - 164°	34 % *)	1615 cm^{-1}	63 % *)
R=  **48**	150,5 - 151,5°	90,4 %	1615 cm^{-1}	86 %

Tabelle 10 *) 150 Min. Reaktionszeit

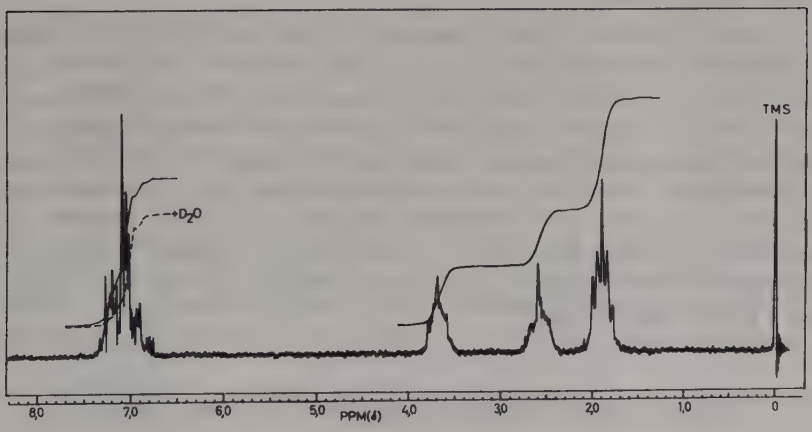
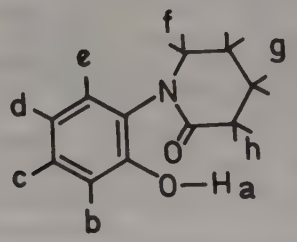


Abb. 3: NMR-Spektrum von **46** in $CDCl_3$

Die Zuordnung eines NMR-Spektrums der Phenollactame sei anhand des 1-(2-Hydroxy-phenyl)-piperidons-(2) (**46**) erläutert (Abb. 3) :



Das phenolische Proton $H_{(a)}$ liegt - ebenso wie das des entsprechenden Phenolamins - breit im "Aromatenbereich" und kann nur durch die Integrationsdifferenz nach Austausch mit D_2O erschlossen werden. Diese Resonanzlage deutet auf das Vorhandensein von Wasserstoffbrücken hin, wobei aber nicht entschieden werden kann, inwieweit innermolekulare bzw. assoziierte Bindungen Anteil haben [33].

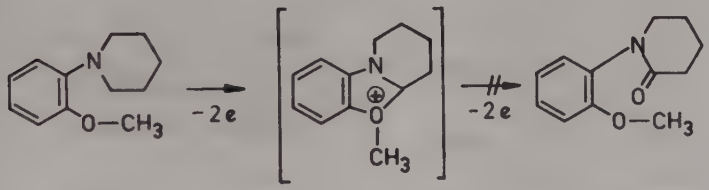
Die 4 aromatischen Protonen $H_{(b-e)}$ erscheinen zusammen mit $H_{(a)}$ als breites Multiplett bei δ = 7,33 bis 6,75 ppm. Die beiden dem Stickstoff benachbarten Kerne $H_{(f)}$ zeigen ein Resonazsignal um δ = 3,7 ppm, das grobe Multiplettstruktur besitzt. Die Tieffeldverschiebung gegenüber dem Ausgangsamin um fast 0,9 ppm ergibt sich aus dem Anisotropieeffekt der Lactamstruktur mit ihrem partiellen Doppelbindungscharakter. Die beiden Protonen $H_{(h)}$ erscheinen bei δ = 2,60 ppm als grobes Triplett, während die 4 Protonen $H_{(g)}$ ein grobes Pentuplett bilden, das bei δ = 1,90 ppm liegt.

---

33) H. KESSLER, Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges. 39, 201 (1969)

D. Hg(II)-AeDTA - DEHYDRIERUNGEN DER PHENYLPIPERIDIN-DERIVATE

Bisher war lediglich in einem orientierenden Versuch [34] festgestellt worden, daß aliphatische Äther keine Nachbargruppenbeteiligung durchführen. Da hierbei aufgrund der Struktur der Modellsubstanz evtl. auch eine Dehydrierung in die Seitenkette möglich war, ist die Aussagekraft dieses Experimentes gering. Im Prinzip müßte in Analogie zum Verhalten von tertiären Aminen auch bei den Äthern eine "participation" möglich sein. Mit Einsatz des Phenoläthers **18** sollte untersucht werden, ob aromatische Äther eher in der Lage wären, Oxonium-Zwischenstufen zu stabilisieren und zu definierten Reaktionsprodukten zu führen.



18

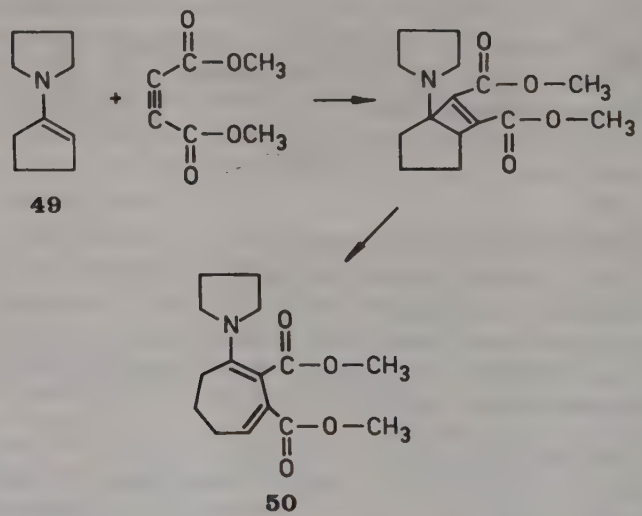
Wie die Abscheidung von 79 % Quecksilber, berechnet auf 4 Oxidat.-Äquiv., bewies, mußte teilweise eine intramolekulare MANNICH-Reaktion stattgefunden haben, denn nur sie konnte zu doppelter Dehydrierung führen. Es gelang jedoch nicht, ein einheitliches Produkt zu isolieren, da die Zwischenstufen offenbar zur Polymerisation neigten.

Um evtl. Ursachen für die Polymerisation zu erkennen, wurde Tolylpiperidin **19** dehydriert, welches keine Nachbargruppenbeteiligung erwarten ließ, aber sterisch ähnliche Verhältnisse aufwies. Interessant war hierbei, auf welche Weise sich das

34) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 299, 18 (1966)

nach Zwei-Elektronenentzug gebildete Carbenium-Immonium-Ion stabilisieren bzw. weiterreagieren würde. Die Aufarbeitung des Dehydrierungsansatzes schien auf das Entstehen eines Polymerengemisches hinzuweisen, erklärlich durch die Reaktion von Enamin-Zwischenstufen.

Nach BERCHTOLD und UHLIG [35] lassen sich Enamine aus cyclischen Ketonen mit Acetylendicarbonsäuredimethylester umsetzen, wobei Ringerweiterung um zwei C-Atome eintritt. Die Reaktion wird als Cycloaddition an die polarisierte Dreifachbindung des Esters erklärt [35]. Der zunächst gebildete Cyclobutenring führt durch Aufspaltung zu Ringerweiterung. So läßt sich z. B. aus Pyrrolidino-cyclopenten **49** das entsprechende Pyrrolidino-cycloheptadien-Derivat **50** darstellen :



49

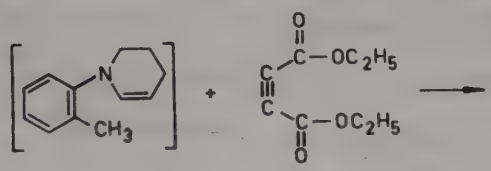
50

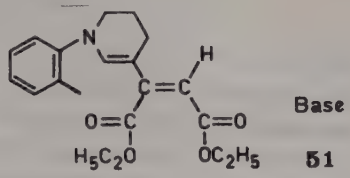
Durch Zugabe der doppelten molaren Menge Acetylendicarbonsäurediäthylester zum Dehydrierungsansatz gelang es, die Enamin-Zwischenstufe bei der Dehydrierung von **19** abzufangen. Wie den

35) G. A. BERCHTOLD und G. F. UHLIG, J. Org. Chem. 28, 1459 (1963)

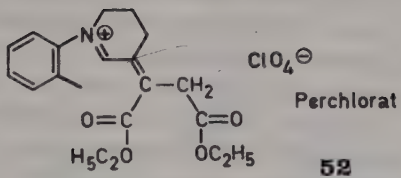
spektralen Daten des Reaktionsproduktes zu entnehmen war, hatte sich der intermediär gebildete Cyclobutenring nicht zu einem Achtringsystem, sondern unter Ausbildung eines Maleinsäure-Derivates geöffnet. Wenn auch dieses Cyclo-Addukt unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht faßbar war, kann doch von einem abweichenden reaktiven Verhalten - z. B. MICHAEL-Addition [36] - abgesehen werden, denn der Mechanismus der Cycloaddition ist gesichert [37].

Das Reaktionsprodukt wurde über das Perchlorat **52** gereinigt, und charakterisiert, da die zähölige Base nicht von Lösungsmittelresten völlig befreit werden konnte.





Base **51**

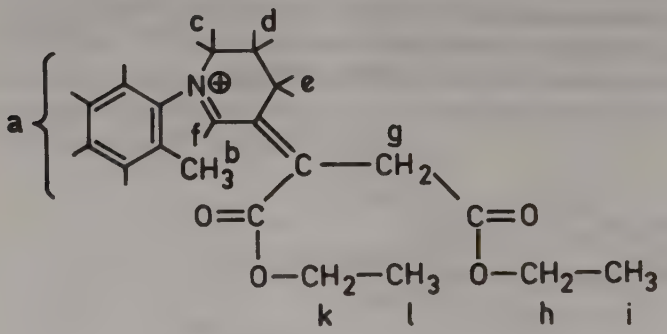


Perchlorat **52**

36) A. MICHAEL, J. prakt. Chem. 35, 349 (1887)

37) E. WINTERFELDT in Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie, Band VI, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1970, S. 230

Dennoch lieferten die NMR-Spektren des Perchlorates, als auch der Base, beide in $CDCl_3$ aufgenommen, wegen ihrer gut voneinander unterschiedenen Enamin-Immonium-Struktur im Vergleich die entscheidenden Konstitutionshinweise.
Im folgenden sei zunächst die Protonen-Zuordnung des Perchlorates **52** erläutert (Abb. 4) und dann auf die Unterschiede zum NMR-Spektrum der Base **51** eingegangen :



Bei tiefstem Feld erscheint das Proton $H_{(f)}$ der Carbenium-Immonium-Funktion als Singulett bei δ = 9,25 ppm. Die 4 Aromaten-Protonen $H_{(a)}$ liegen als Multiplett im Bereich δ = 7,65 bis 7,15 ppm. Die Integration des Multipletts bei δ = 4,45 bis 3,90 ppm zeigt 6 Protonen an, wobei die chemische Verschiebung zunächst auf die 4 Methylen-Protonen der Äthylester-Funktion hinweist, die mit ihren benachbarten Methylgruppen jeweils ein A_2X_3 - Spinsystem ergeben. Die Protonen $H_{(h)}$ und $H_{(k)}$ sind chemisch nicht äquivalent. Sie koppeln jeweils zu einem Quadruplett (Kopplung J = 7-8 Hz), wobei die $H_{(k)}$-Protonen wegen Konjugation der benachbarten Carbonylgruppe mit dem quartären Stickstoff um 5 Hz nach tieferem Feld verschoben sind (δ = 4,21 bzw. δ = 4,13 ppm). Die restlichen 2 Protonen des Resonanzsignals können den Ringprotonen $H_{(c)}$ zugeordnet werden, da neben

dem negativ-induktiven Effekt des quartären Stickstoffs auch der Anisotropieeffekt der Carbenium-Immonium-Doppelbindung deutliche Tieffeldverschiebung im Vergleich zu den analogen Piperidin-Protonen bewirkt. Das 2-Protonen-Singulett bei δ = 3,71 ppm entspricht den $H_{(g)}$-Protonen. Bei δ = 2,87 ppm werden die Protonen $H_{(e)}$ zur Resonanz gebracht und spalten zu einem groben Triplett auf. Die aromatische Methylgruppe $H_{(b)}$ erscheint als aufgesetztes Singulett zusammen mit den Ringprotonen $H_{(d)}$ schwerpunktmäßig bei δ = 2,33 ppm. Schließlich zeigen die beiden Methylgruppen $H_{(i)}$ und $H_{(1)}$ das erwartete Aufspaltungsmuster : Für die chemisch äquivalenten Protonen ergibt sich ein relativ scharfes Triplett bei δ = 1,24 ppm als Resonanzsignal mit der Kopplung J = 7 Hz, das nur an der Basis etwas angespalten wird.

Der Strukturbeweis wird vor allem durch die Kerne $H_{(f)}$ und $H_{(g)}$ erbracht.

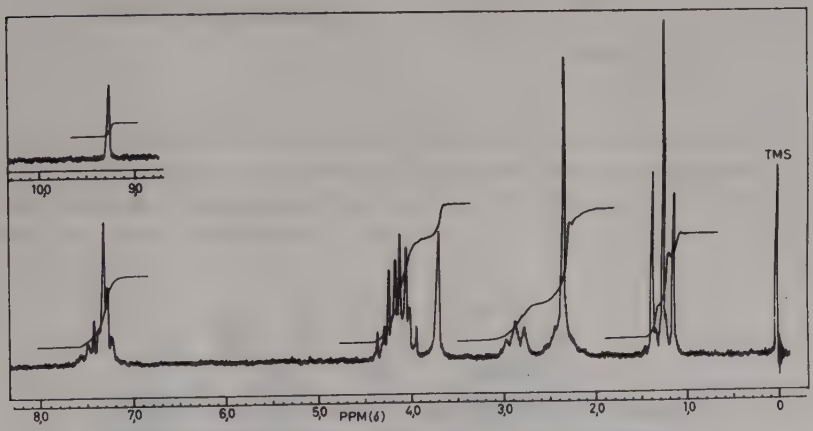


Abb. 4: NMR-Spektrum von **52** in $CDCl_3$

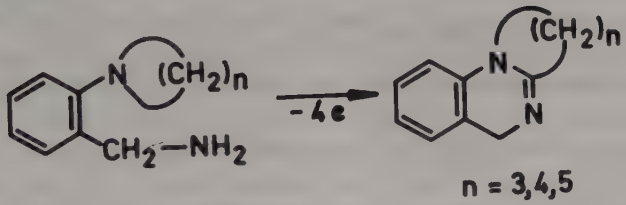
Die Base ist um 1 Proton ärmer, sie verliert formal 1 $H_{(g)}$, während das verbleibende Wasserstoffatom olefinischen Charakter erhält, d. h. Tieffeldverschiebung erleidet. Es erscheint infolge "long-range"-Kopplung [38] als angespaltenes Singulett bei δ = 6,60 ppm, wobei es durch Konjugation zum Stickstoff um etwa 0,3 ppm im Vergleich zum unsubstituierten Maleinsäureester nach tieferem Feld verschoben ist [39].
Das Enamin-Proton $H_{(f)}$ hingegen wird um nahezu 4 ppm nach höherem Feld verschoben und als schwach angespaltenes Singulett bei δ = 5,40 ppm abgebildet. Es liegt damit in dem für diese Spezies üblichen Erwartungsbereich [40].

---

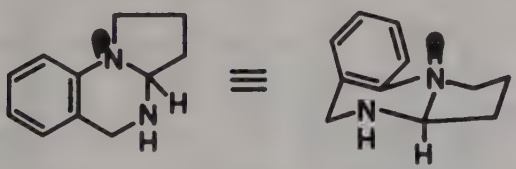
38) S. STERNHELL, Rev. pure appl. Chem. 14, 15 (1964)
39) H. A. SZYMANSKI und R. E. YELIN, NMR Band Handbook IFI/Plenum New York-Washington 1968
40) H.-J. MÜLLER, Dissertation Berlin 1973

E. Hg(II)-AeDTA - DEHYDRIERUNGEN DER ORTHO-AMINO-BENZYLAMINE

Nachdem gesichert war, daß cyclische Anilinderivate durch Hg(II)-AeDTA - Dehydrierung in Immoniumverbindungen überführt werden, andererseits aber bereits bekannt war, daß primäre aliphatische Amine außerordentlich gute Nachbargruppen darstellen [1),3),5)], wurde die Synthese von bisher nicht bekannten 1,2-cyclisch disubstituierten 1,4-Dihydro-chinazolinen in Angriff genommen. Dazu wurden die entsprechenden o-Amino-benzylamine der Hg(II)-AeDTA - Dehydrierung unterworfen. Die isolierten Reaktionsprodukte zeigten in ihrem spektralen Verhalten die gewünschte tricyclische Amidin-Struktur und ergaben mit Perchlorsäure stabile Salze, die im IR-Spektrum charakteristische Amidinium-Banden zeigten. Im übrigen verliefen die Reaktionen wieder rasch und vollständig.



Das o-Pyrrolidino-benzylamin **21** machte bei der Dehydrierung erwartungsgemäß keine Ausnahme, denn das als Zwischenstufe zu formulierende Azaindolizidin-Derivat **53** darf als in der trans-Form existent angenommen werden.



53

Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen von MÖHRLE und GUNDLACH [3], die nach Dehydrierung von 1-(2-Amino-benzyl)-pyrrolidin das isomere 3,4-Dihydro-chinazolin erhielten.

Während die Perchlorate der 1,4-Dihydro-chinazoline, wie erwähnt, stabile Verbindungen darstellen, zeigten die freien Basen erhebliche Oxidationsempfindlichkeit. So genügte die längere Einwirkung von Luftsauerstoff bei Raumtemperatur, um die Amidine zu den entsprechenden Chinazolinonen zu oxidieren, wie der DC-Vergleich mit authentischem Material und spektroskopische Untersuchungen bewiesen.

Die isolierten Amidine sind als Perchlorate in Tabelle 11 aufgeführt.

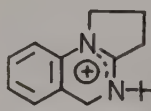
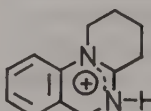
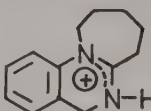
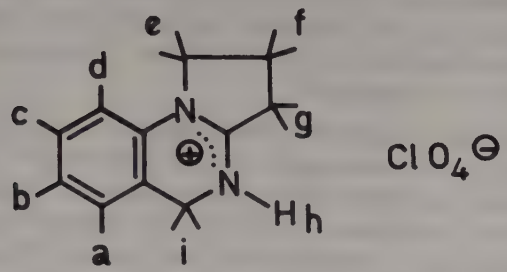
Perchlorat	Schmp.	Amidinium-IR-Bande	Ausbeute	Abgesch. Hg, ber. auf 4 Ox.-Äquiv.
 **54**	169,5 - 170°	1670 cm^{-1}	95,7 %	79,2 %
 **55**	166 - 168°	1638 cm^{-1}	95,9 %	94 %
 **56**	176 - 177°	1630 cm^{-1}	94,4 %	78,3 %

Tabelle 11

Abb. 5 zeigt das NMR-Spektrum von **54**, aufgenommen in CD_3OD, zur Demonstration der Protonen-Zuordnung der 1,4-Dihydro-chinazolidinium-Salze.



Die 4 Aromaten-Protonen $H_{(a-d)}$ erscheinen als Multiplett bei δ = 7,55 bis 6,95 ppm. Die Protonen der Methylenbrücke $H_{(i)}$ zeigen ein scharfes Singulett bei δ = 4,85 ppm. Innerhalb des Pyrrolidinringes sind die Kerne $H_{(e)}$ durch Anisotropieeffekt der Amidiniumstruktur nach tiefstem Feld verschoben und weisen Triplettstruktur (δ = 4,05 ppm) mit der Kopplung J = 7 Hz auf. Das Resonanzsignal für die Protonen $H_{(g)}$ liegt bei δ = 3,09 ppm als Triplett mit der Kopplung J = 7,5 Hz. Die Protonen $H_{(f)}$ werden als breites Multiplett zwischen δ = 2,67 und 2,05 ppm abgebildet. Das Stickstoffproton $H_{(h)}$ wird im Spektrum nicht beobachtet, da durch das Lösungsmittel Austausch erfolgte.

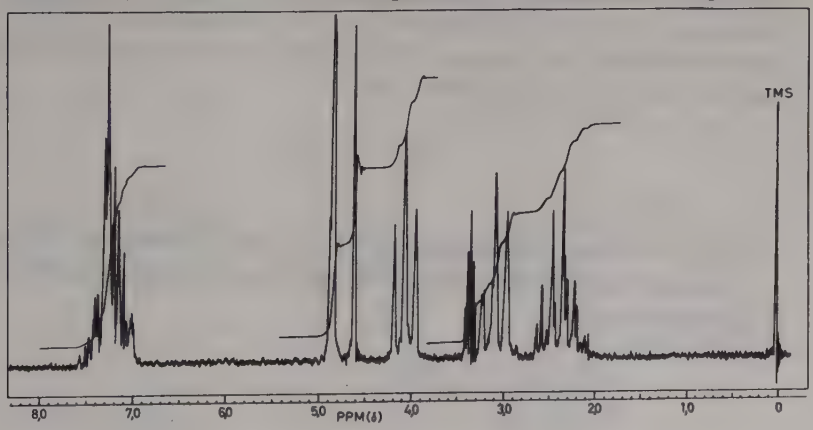


Abb. 5: NMR-Spektrum von **54** in CD_3OD

F. Hg(II)-AeDTA - DEHYDRIERUNGEN DER ORTHO-AMINO-ACETOPHENONE

Um die Anwendungsbreite der Reaktion zu testen, lag es nahe, die intramolekulare MANNICH-Reaktion erstmals mit C-H - aciden Verbindungen, d. h. in diesem Falle mit C-H - aciden Nachbargruppen durchzuführen. Deshalb wurden o-Amino-acetophenone in die Reaktion eingesetzt.

Abweichend vom bisherigen Verfahren wurden die Acetophenon-Derivate in rein wässeriger Lösung dehydriert, wobei sie als Perchlorate der Reaktionslösung beigegeben wurden. Die rasch eintretende Hydrolyse setzte aus den Salzen die Basen frei und ermöglichte deren Dehydrierung. Der Vorteil dieser Methode lag darin, daß nach 60 Min. Reaktionsdauer kaum noch Ausgangsmaterial - vermutlich wegen der höheren Temperatur im Ansatz - im DC nachweisbar war, während unter den üblichen Bedingungen bei prinzipiell gleichen Reaktionsprodukten ein Teil der Ausgangsmenge zurückgewonnen wurde.
Die im Vergleich zu den übrigen Aminderivaten wesentlich langsamer verlaufende Dehydrierung der o-Amino-acetophenone mag in dem basizitätsvermindernden Effekt der Acetylgruppe begründet sein *).

Die Untersuchung im DC zeigte, daß bei der Dehydrierung neben geringen polymeren Anteilen jeweils drei unterschiedliche Reaktionsprodukte erhalten wurden, die in Abhängigkeit von der Amin-Ringgröße der Ausgangsverbindung in ihrem quantitativen Auftreten differierten (Abb. 6).

---

*) Dehydrierungsversuche mit o-Piperidino-nitrobenzol (**3**) und o-Piperidino-benzonitril (**22**) zeigten keine Quecksilberabscheidung.

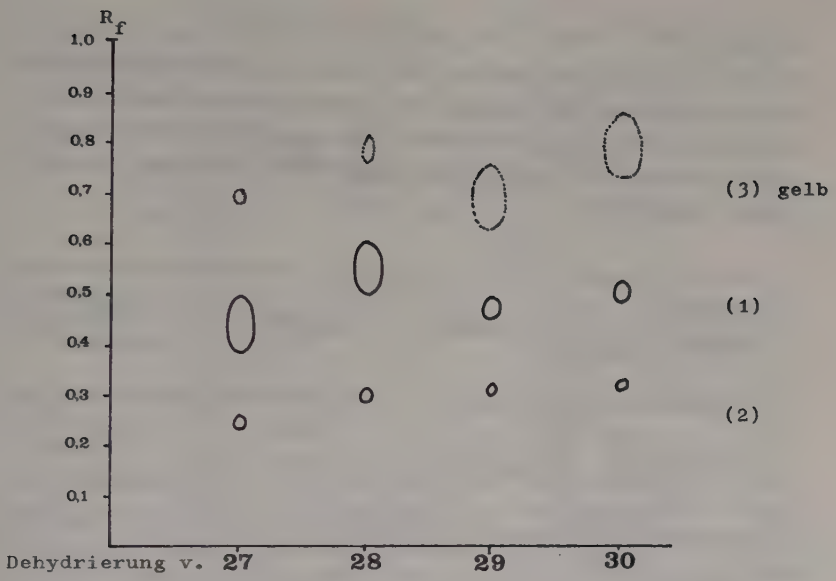
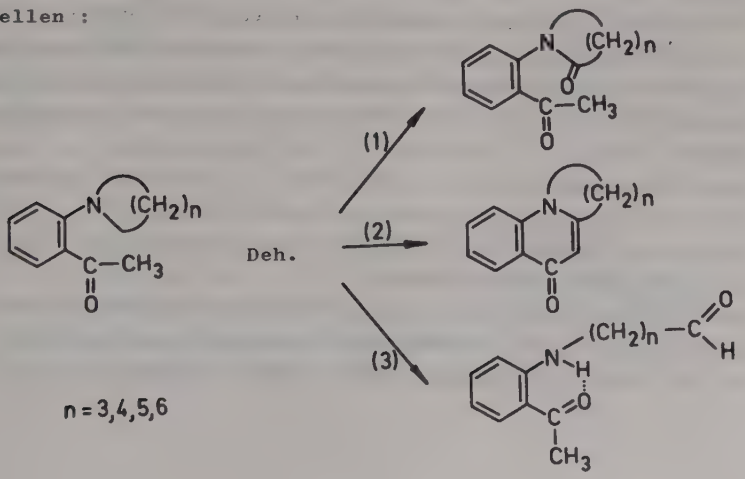


Abb. 6

Die Isolierung und Identifizierung der Komponenten des jeweiligen Reaktionsgemisches gelang nicht in allen Fällen vollständig. Dennoch sind die erhaltenen spektral- und elementaranalytischen Daten ausreichend, um folgendes Reaktionsschema aufzustellen :



Zu (1) :

Aus dem Dehydrierungsansatz der Pyrrolidin- und Piperidin-Derivate **27** und **28** konnten nach fraktioniertem Umkristallisieren aus Benzol / Petroläther die entsprechenden Lactame rein erhalten werden, die den Hauptanteil des Reaktionsproduktes ausmachten.

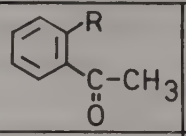
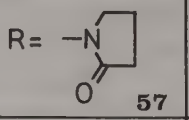
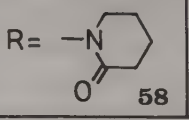
	Schmp.	Ausbeute	IR-Banden 1.Lactam-Carb. 2.Carbonyl
 **57**	88 - 89°	79 %	1. und 2. 1675 cm^{-1} (breit)
 **58**	84 - 85°	76,4 %	1. 1685 cm^{-1} 2. 1635 cm^{-1}

Tabelle 12

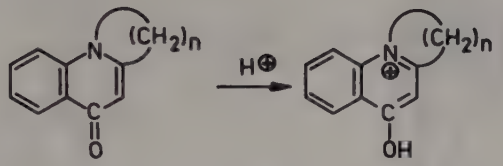
Zu (2) :

Die zuvor beschriebene fraktionierte Umkristallisation lieferte als erstes geringe Mengen feinkristalliner Substanz, die aufgrund vergleichender UV-Messungen und anderer spektroskopischer Untersuchungen der Klasse der Chinolone zugeordnet wurde.

Die UV-Messungen wurden in Methanol als Lösungsmittel durchgeführt und jeweils in saurem und alkalischem Milieu wiederholt, wobei der Lösung 1 Tr. 25proz. Salzsäure bzw. 1 Tr. 25proz. Natronlauge zugesetzt wurde.

Dabei zeigte sich, daß in saurer Lösung ein hypsochromer Effekt auftrat (Abb. 7), während im Alkalischen keine Änderung der Lage der Maxima beobachtet werden konnte : Offenbar verlor der

Stickstoff durch "Quaternisierung" seine auxochrome Wirkung auf den Chromophor.



n = 3,4

$\lambda_{max} \sim 320$ $\varepsilon \sim$ 12 000 - 13 000 $\quad\quad$ $\lambda_{max} \sim 300$ $\varepsilon \sim$ 8 500 - 10 000

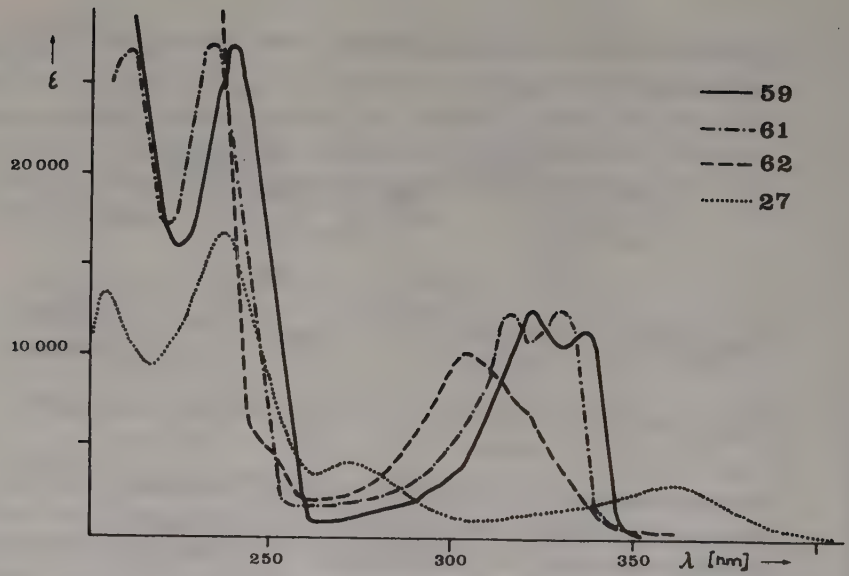
$\lambda_{max} \sim 334$ $\varepsilon \sim$ 12 000 - 13 000 $\quad\quad$ $\lambda_{max} \sim 320$ $\varepsilon \sim$ 5 000

Das Verhalten der Vergleichssubstanzen bestätigte diese Vermutung und lieferte entscheidende Strukturhinweise : In saurer Lösung ergab sich für authentisches 4-Hydroxy-2-methyl-chinolin (**61**) eine hypsochrome Verschiebung, während 4-Methoxy-2-methyl-chinolin-methojodid (**62**) in den verschiedenen p_H-Bereichen nahezu identische Maxima lieferte.
2- und 4-Hydroxychinoline liegen nach ELDERFIELD [41] in ihrem Tautomeriegleichgewicht bevorzugt in der Chinolonform vor. FORSÉN und NILSSON [42] geben für die wässerige Lösung von 4-Hydroxychinolin bei 20° den Wert K_t^{-1} mit 2,4 x 10^4 an ($K_t = \frac{["Enol"]}{["Keto"]}$). Somit ist die recht gute Übereinstimmung der Spektren von **61** mit denen der Dehydrierungsprodukte **59** und **60** verständlich. **62** liefert wegen fehlender Tautomerisierungsmöglichkeit hingegen nur Maxima, die denen der im Sauren erhaltenen Absorptionsmaxima der Verbindungen **59** , **60** und **61** vergleichbar sind.

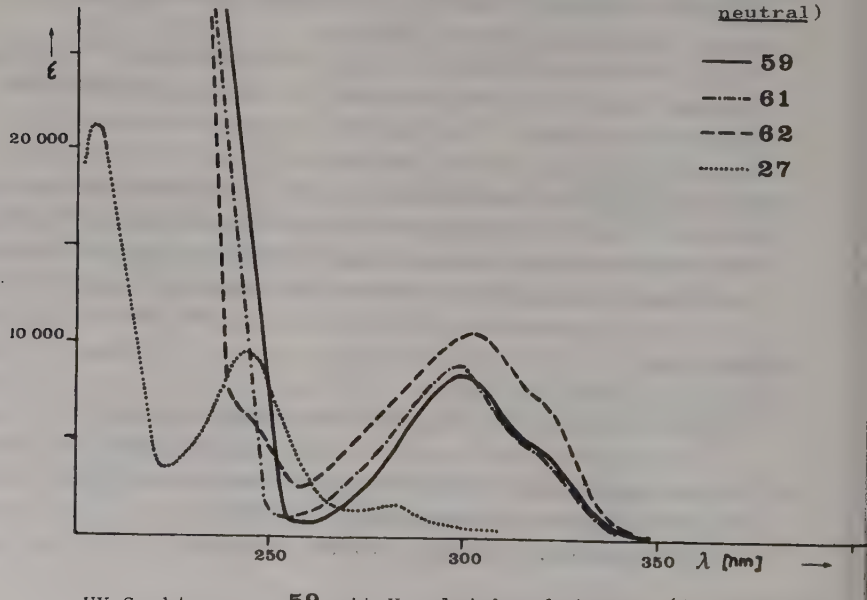
---

41) R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds Vol. 4 John Wiley & Sons Inc. New York, London (1960) S. 139

42) S. FORSÉN und M. NILSSON in S. PATAI und J. ZABICKY The Chemistry of the Carbonyl Group Vol. 2 Interscience Publishers (1970) S. 163 ff.

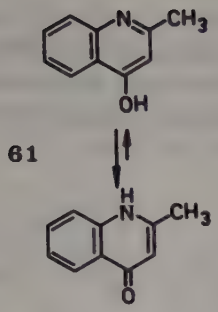


UV-Spektrum von **59** mit Vergleichssubstanzen (in Methanol neutral)



UV-Spektrum von **59** mit Vergleichssubstanzen (in Methanol sauer)

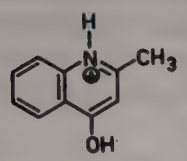
Abb. 7:



61

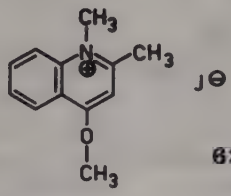
λ_{max} = 314 ε = 12 300

λ_{max} = 328 ε = 12 600



λ_{max} = 297 ε = 8 800

λ_{max} = 318 ε = 5 000



62

λ_{max} = 303 ε = 10 300

λ_{max} = 320 ε = 7 100

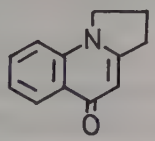
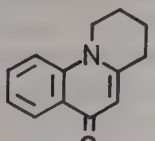
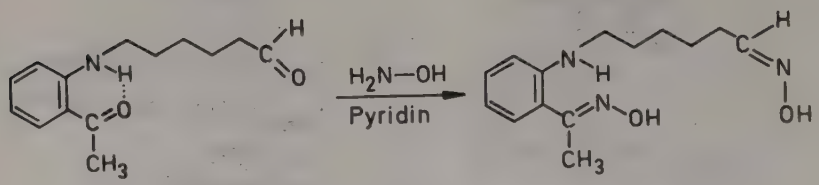
	Schmp.	Ausbeute	IR-Carbonyl
 59	173 - 174°	7 %	1615 cm^{-1}
 60	192 - 193°	5 %	1615 cm^{-1}

Tabelle 13

Zu (3) :
Die Dehydrierung des o-Hexamethylenimin-acetophenons **29** erbrachte in ca. 80proz. Ausbeute eine ölige Substanz, die aufgrund ihres spektralen Verhaltens sowie ihres Oximierungsproduktes **65** als offenkettiger Aldehyd **63** charakterisiert wurde.



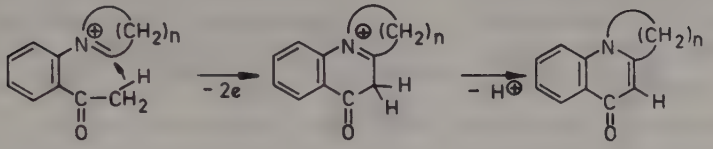
63 **65**

IR-Banden ($CHCl_3$):		IR-Banden (KBr):	
sek. Amin-	3305 cm^{-1}	Hydroxyl- u.	
Aldehyd-	1715 cm^{-1}	sek. Amin-	3355 u. 3295 cm^{-1}
Keton-	1620 cm^{-1}	C = N-	1600 cm^{-1}
Valenzschwingung		Valenzschwingung	

Mit Einsatz des o-Heptamethylenimin-acetophenons **30**, das in gleicher Weise wie **29** zu dem entsprechenden Aldehyd **64** reagierte, konnte erstmalig ein zu den mittleren Ringen zählender Heterocyclus zu einem definierten Reaktionsprodukt dehydriert werden.
Hingegen gelang es nicht, die im DC sichbaren Nebenprodukte der Dehydrierungen von **29** und **30** zu isolieren. Ihnen wurde durch Vergleich der R_f-Werte mit denen ihrer Analogen (Abb. 6) Lactam- bzw. Chinolon-Struktur zugeordnet.

Im Folgenden wird versucht, das dargelegte Reaktionsschema durch Diskussion des möglichen Nachbargruppenverhaltens zu erläutern und einzuordnen.

Das Entstehen von Chinolon-Derivaten bei der Dehydrierung (Weg 2) läßt sich leicht durch die Beteiligung der C-H - aciden Komponente der Nachbargruppe erklären, wobei 4 Oxidat.-Äquiv. verbraucht werden :



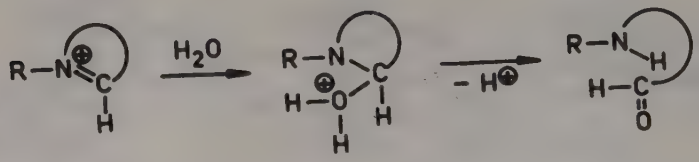
Die nur geringen Mengen Reaktionsprodukt deuten jedoch darauf hin, daß diese C-H - Acididät kaum Einfluß auf den Verlauf der Reaktion ausübt. Möglicherweise ist die erhaltene Chinolonmenge ein Maß für die Carbanionen-Konzentration während der Dehydrierung.

Die mechanistische Deutung für das Entstehen der übrigen Reaktionsprodukte erscheint hingegen schwieriger.
Das Auftreten einer Aldehydverbindung (Weg 3) bei der Dehydrierung von cyclischen Aminen ist bisher ohne Beispiel. Hierfür ist nur ein Zwei-Elektronenentzug zu fordern. Wie der Vergleich der abgeschiedenen Quecksilbermengen (Tab. 14) zeigt, ergibt der experimentelle Befund Übereinstimmung.

Ausgangs-verb.	Reaktions-prod.	Abgeschied. Hg	Berechnet auf Oxidat.- Äquiv.
27	Lactam Chinolon	83,5 %	4
28	Lactam Chinolon	91,7 %	4
29	Aldehyd	108,4 %	2
30	Aldehyd	102,8 %	2

Tabelle 14

Die Bildung von Aldehyden kann durch die Addition von Wasser an das durch Zwei-Elektronenentzug gebildete Carbenium-Immonium-Ion auch ohne Nachbargruppeneffekt formuliert werden, so z. B. über die Carbinolamin-Zwischenstufe im Sinne einer Retro-MANNICH-Reaktion :



In Konkurrenz dazu steht aber die Enaminbildung, wie die Dehydrierung von tertiären Aminen ohne Nachbarfunktion zeigt.

Bei einer Vielzahl von Dehydrierungen N-alkylsubstituierter Hexamethylenimin-Derivate ist noch niemals ein Aldehyd nachgewiesen oder isoliert worden. Es dürfte offensichtlich an der phenylogen Amidstruktur der Ausgangsverbindung liegen, daß die Immonium-Form relativ leicht hydrolysiert, weil die Nucleophilie des Stickstoffs deutlich vermindert ist. Gleichzeitig kommt begünstigend hinzu, daß sich die sekundäre Aminogruppe über eine Wasserstoffbrücke zur Carbonylfunktion stabilisieren kann, so daß ein evtl. vorgelagertes Gleichgewicht entsprechend verschoben wird. Allerdings erklärt dies nicht, warum beim Pyrrolidin- und Piperidinring nicht in gleichem Umfang Aldehydbildung eintritt. Sicherlich muß dieser Unterschied auf eine verschiedene Cyclisierungstendenz des Aminoaldehyds zurückgeführt werden, die beim 7- und 8-Ring am geringsten ist.
Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei der Entstehung von Aldehyden kein Nachbargruppeneffekt (im engeren Sinn) der Methylketongruppierung auftritt, da keine kovalente Bindung in einem Zwischenprodukt ausgebildet wird.
Wohl aber greift die Carbonylgruppe durch einen "proximity-Effekt" als Acceptor für das sekundäre Amin, sowie aufgrund

seines mesomeren Effektes in das Reaktionsgeschehen ein.

Lactame (Weg 1) wurden bisher bei der Dehydrierung von tertiären Aminen mit zusätzlicher alkoholischer [2], phenolischer [4] oder Esterfunktion [43], sowie sek. bzw. tert. Aminogruppe [6] erhalten. Um zu vergleichbaren Strukturen zu gelangen, die bei den o- Amino-acetophenonen für die Lactambildung verantwortlich sind, können vorzugsweise drei Möglichkeiten diskutiert werden:

1. Die im Tautomeriegleichgewicht auftretende Enolform bildet analog den Alkoholen bzw. Phenolen die Nachbarfunktion.

2. Der nucleophile Carbonyl-Sauerstoff ist analog der tert. Amin-Nachbargruppe durch Betätigung eines freien Elektronenpaares Nachbarzentrum.

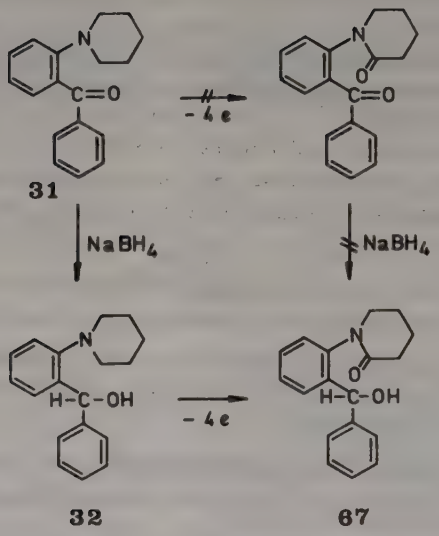
3. Durch Hydrat- oder Halbketalbildung wird die Carbonylfunktion intermediär verändert und zur Nachbarbeteiligung befähigt.

Eine weitere Möglichkeit, nämlich die der Hydrolyse von zunächst entstandenen Chinolonen zu Lactamen, ist weitgehend auszuschließen. DC-Untersuchungen von viertelstündlich dem Dehydrierungsansatz während der Reaktionszeit entnommenen Proben zeigten nur abnehmende Mengen Ausgangsverbindung, während das Verhältnis der Reaktionsprodukte zueinander praktisch konstant blieb.

Zur Abgrenzung des Problems wurde das nicht enolisierbare Benzophenon-Derivat **31** der Dehydrierung unterworfen. Dabei zeigte sich, daß neben einer geringen Menge nicht isolierbarer Substanz in der Hauptsache polymeres Material erhalten wurde. Um dem unbekannten Nebenprodukt evtl. Lactamstruktur zuordnen zu können, wurde der aufgearbeitete Dehydrierungsansatz mit Natriumborhydrid reduziert. Daneben wurde das Benzophenon **31** zum entsprechenden Aminoalkohol **32** reduziert, der nach Dehydrierung das Lactam **67** lieferte, dessen Struktur gesichert ist. Der DC-Vergleich von **67** mit dem Borhydrid-Produkt zeigte, daß das Lactam in dem Reduktionsgemisch nicht enthalten war.

---

43) H. MÖHRLE und S. MAYER, Arch. Pharmaz. 302, 481 (1969)

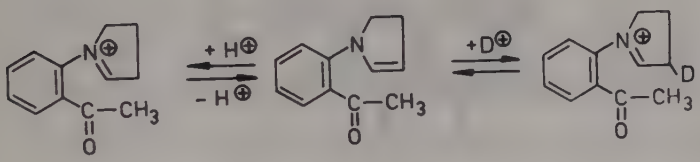


32 67

Für das Ausbleiben eines Nachbargruppeneffektes bei der Dehydrierung des Benzophenons **31** sind sterische Einflüsse kaum verantwortlich, wie die Ausbeute von über 90 % Lactam bei der Dehydrierung von **32** zeigt. Vielmehr ist deshalb anzunehmen, daß enolische Strukturen bei der Umsetzung der o-Amino-acetophenone beteiligt sind.

Weiteren Aufschluß sollte die Durchführung der Dehydrierung in Deuteriumoxid als Lösungsmittel geben. In einem Blindversuch wurden o-Pyrrolidino-acetophenon (**27**) und das korrespondierende Lactam **57** eingesetzt. Wie den NMR-Spektren zu entnehmen war, wurden die Acetyl-Protonen der Ausgangsverbindung ausgetauscht, während die des Lactams nicht erkennbar deuteriert wurden. Offensichtlich erhöhen Enol-Struktur und intramolekulare Wasserstoffbrücken, deren Bildung beim Lactam wegen der verminderten Basizität des Stickstoffs zurückgedrängt ist, die Austauschgeschwindigkeit.

Zusätzlich zeigte sich im Hauptversuch bei Dehydrierung von **27** eine Deuterierung der Reaktionsprodukte in 3-Stellung im Aminanteil. Wenn auch, wie die Blindversuche zeigen, keine Rückschlüsse auf den Verlauf der Nachbargruppenbeteiligung möglich sind, so beweisen die isolierten Deuteroverbindungen jedoch, daß der "participation" der Nachbargruppe ein Immonium-Enamin-Gleichgewicht vorgelagert ist :



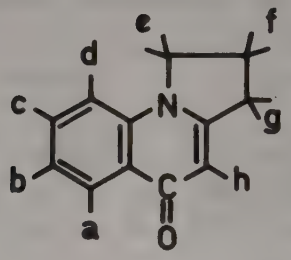
Aus der Existenz dieses Gleichgewichts ergibt sich nunmehr, daß die Lactambildung als unspezifische Oxidation der Amino-acetophenone ausgeschlossen werden kann.

So ist zusammenfassend zu konstatieren, daß wahrscheinlich enolische Aktivitäten bei der Dehydrierung von o-Amino-acetophenonen zu den korrespondierenden Lactamen eine Rolle spielen. In welcher Größenordnung sich dieser Enolgehalt bewegen wird, ist schwierig abzuschätzen :
Für Acetophenon wird ein Enolgehalt von $3{,}5 \times 10^{-2}$ % angegeben [44] wenn dieser Wert nach neuerer Einschätzung auch etwas zu hoch liegen dürfte [42].
Die hier behandelten o-Amino-acetophenone lassen erwarten, daß sie enolische Strukturen durch Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zu stabilisieren vermögen - die erwähnten Deuterierungsversuche deuten darauf hin - , so daß ihr Gehalt im Vergleich zum Acetophenon eher höher anzusetzen ist.

---

44) A. GERO, J. Org. Chem. 19, 1960 (1954)

Während die Acetophenon-Lactame keiner Spektrendiskussion bedürfen, da sie den Phenollactamen sehr ähnliche NMR-Spektren liefern, soll die Zuordnung der Chinolon-Protonen am Beispiel des 1,2-Trimethylen-chinolon-(4) (**59**) erläutert werden :



Das aromatische Proton $H_{(a)}$ erscheint durch Anisotropieeffekt der benachbarten Carbonylgruppe bei tiefstem Feld (δ = 8,36 ppm), wobei das Resonanzsignal durch ortho- ($J_{a/b}$ = 8 Hz) und meta-Kopplung ($J_{a/c}$ = 3 Hz) aufgespalten wird. Die aromatischen Protonen $H_{(b-d)}$ zeigen ein breites Multiplett bei δ = 7,83 bis 7,14 ppm. Für das Proton $H_{(h)}$ ergibt sich bei δ = 6,17 ppm ein relativ scharfes Singulett, das aufgrund von "long-range"-Kopplung [38] mit den $H_{(g)}$-Kernen angespalten ist.
Betrachtet man das Chinolon-Derivat als vinyloges Lactam und die sich daraus ergebenden Auswirkungen des Anisotropieeffektes auf die Pyrrolidin-Protonen, müssen dem Triplett bei δ = 4,20 ppm (Kopplung J = 7 Hz) die Protonen $H_{(e)}$ zugeordnet werden. Das Resonazsignal für die Protonen $H_{(g)}$ erscheint als grobes Triplett bei δ = 3,12 ppm, während die $H_{(f)}$-Kerne ein angenähertes Pentuplett ergeben (δ = 2,33 ppm).
Strukturbeweisend ist vor allem die Resonanzlage des "olefinischen" Protons $H_{(h)}$.

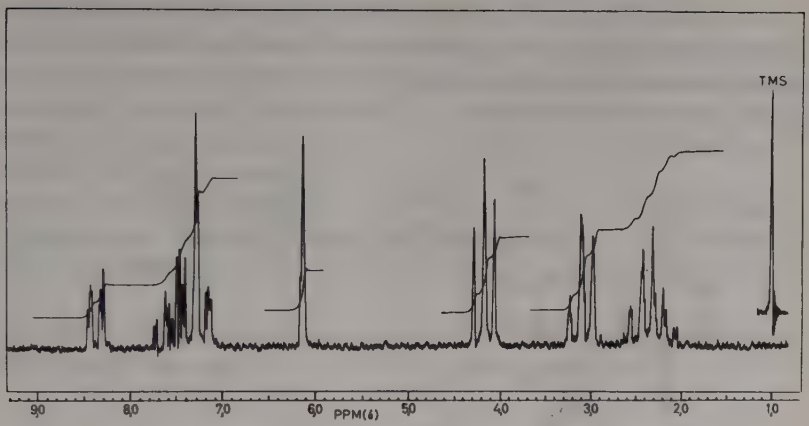


Abb. 7: NMR-Spektrum von **59** in $CDCl_3$

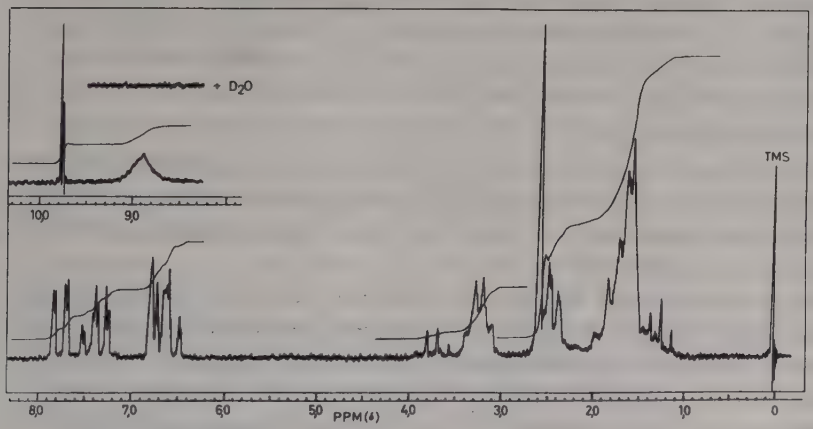
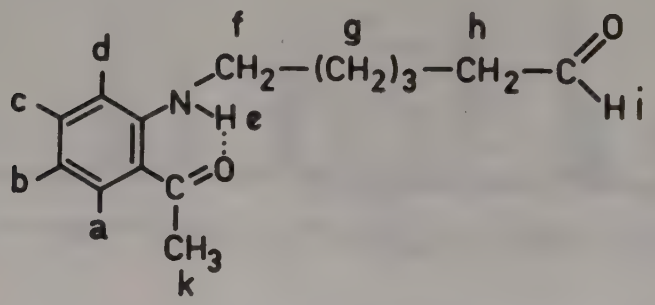


Abb. 8: NMR-Spektrum von **63** in $CDCl_3$

Abb. 8 zeigt das NMR-Spektrum von **63**, aufgenommen in $CDCl_3$. Die Protonenzuordnung sei im Folgenden dargelegt, wobei auch das Kernresonanzspektrum des Oximierungsproduktes als Strukturbeweis herangezogen wird.

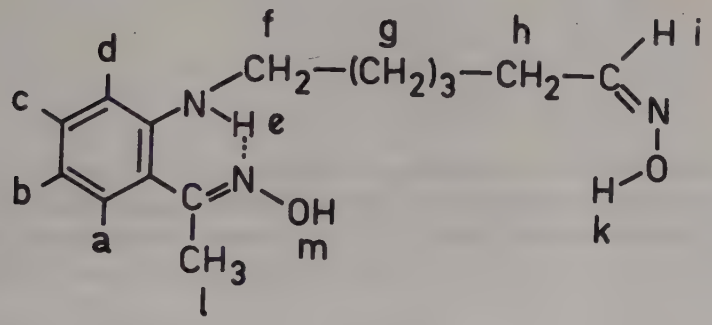


Bei tiefstem Feld erscheint das Aldehyd-Proton $H_{(i)}$ als scharfes, unsymmetrisches Triplett (Kopplung J etwa 1 - 1,5 Hz) bei δ = 9,76 ppm in dem für aliphatische Aldehyde typischen Bereich [39]. Das Stickstoff-Proton $H_{(e)}$ liegt als breites Singulett bei δ = 8,90 ppm und ist mit D_2O langsam austauschbar. Die Resonanzlage deutet auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung zwischen NH- Funktion und Carbonylgruppe hin [33].

Die 4 aromatischen Kerne $H_{(a-d)}$ bilden ein Spinsystem höherer Ordnung, auf dessen Analyse verzichtet wird, zumal der Strukturbeweis hauptsächlich durch die nicht-aromatischen Protonen erbracht wird.
Dem Resonanzsignal bei δ = 7,76 ppm dürfte das $H_{(a)}$-Proton entsprechen, da der Anisotropieeffekt der benachbarten Carbonylfunktion Tieffeldverschiebung bewirkt. Die übrigen 3 Aromaten-Protonen $H_{(b-d)}$ müssen dem Multiplett um δ = 7,4 ppm, sowie dem Multiplett im Bereich δ = 6,87 bis 6,45 ppm zugeordnet werden.

Die dem Stickstoff benachbarten Protonen $H_{(f)}$ zeigen ein grobes Quadruplett bei δ = 3,23 ppm, das bei D_2O-Zugabe zum Triplett vereinfacht wird, während die der Aldehydfunktion benachbarten Methylen-Protonen $H_{(h)}$ zusammen mit der Methylgruppe $H_{(k)}$ um den Schwerpunkt δ = 2,5 ppm zur Resonanz gebracht werden. Die 6 $H_{(g)}$-Protonen erscheinen als grobes Multiplett um δ = 1,6 ppm.
Daneben zeigt das Spektrum eine äthanolische Verunreinigung, die wegen der Empfindlichkeit des Aminoaldehyds bei Trocknungsversuchen nicht vermieden werden konnte.

Beweis für die angenommene Struktur von **63** ist ferner das Oximierungsprodukt **65**, das in DMSO d_6 vermessen wurde.



Protonenzuordnung

$H_{(m)}$ und $H_{(k)}$ scharfes Singulett bei δ = 10,97 bzw. δ = 10,65 ppm, mit D_2O austauschbar.
$H_{(e)}$ Triplett (J = 5 Hz) bei δ = 7,74 ppm (H-Brücke), mit D_2O austauschbar.
Aromaten-$H_{(a-d)}$, sowie $H_{(i)}$ im Bereich δ = 7,39 bis 6,45 ppm.
$H_{(f)}$ grobes Quadruplett bei δ = 3,12 ppm, mit D_2O Vereinfachung zum Triplett.
$H_{(h)}$ und $H_{(l)}$ schwerpunktmäßig bei δ = 2,23 ppm.
$H_{(g)}$ Schwerpunkt um δ = 1,5 ppm.

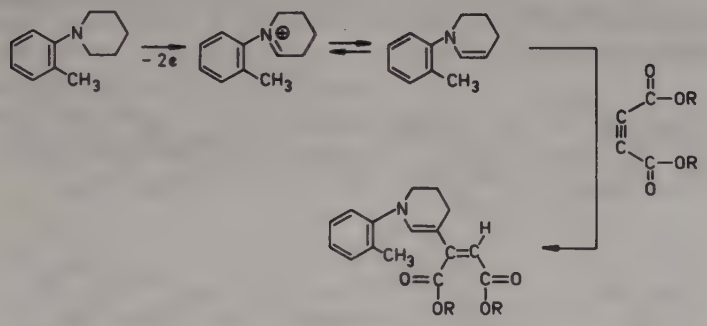
Das Problem der Konfigurationszuordnung für beide Oximgruppen läßt sich nicht eindeutig klären, da die entsprechenden Vergleichssubstanzen fehlen. Das Spektrum zeigt jedoch, daß die Oximierung der Ausgangs-Carbonylfunktionen stereoselektiv erfolgte, erkenntlich an dem scharfen aufgesetzten Singulett der $H_{(1)}$-Methylprotonen, sowie an der Resonanzlage von $H_{(i)}$. Es kann daher angenommen werden, daß der Ketoxim-Teil der Molekel aufgrund sterischer Hinderung *) durch den voluminösen ortho-Substituenten E-Konfiguration besitzen müßte, während für den Aldoxim-Teil Z-Konfiguration anzunehmen wäre, da die chemische Verschiebung des $H_{(i)}$-Protons diese Interpretation zuläßt [39,45]

*) Das Oxim von o-Piperidino-acetophenon (**28**) zeigte im NMR-Spektrum für die Methylgruppe ebenfalls ein scharfes Singulett und somit einheitliche Konfiguration. Aus sterischen Gründen dürfte die E-Form vorliegen.

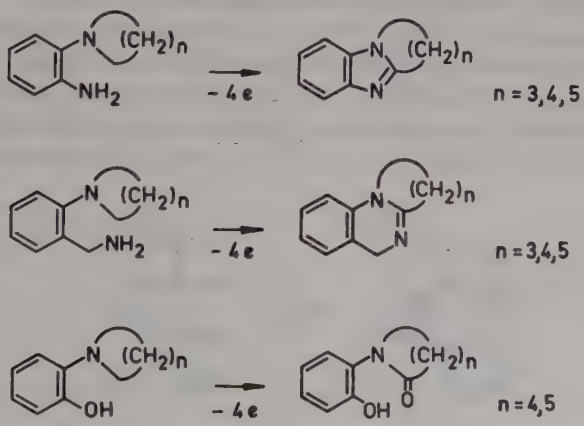
45) G. J. KARABATSOS und R. A. TALLER, Tetrahedron (London) 24, 3347 (1968)

ZUSAMMENFASSUNG

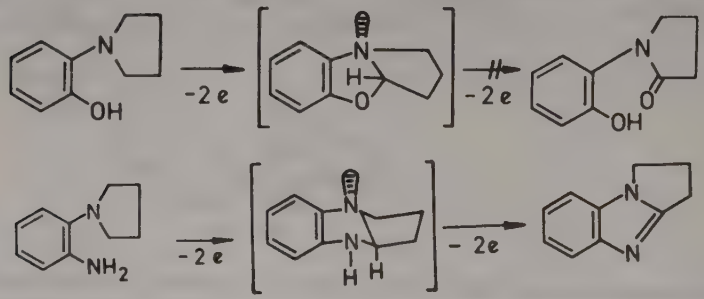
In der vorliegenden Arbeit wird erstmals gezeigt, daß schwächer basische Amine, z. B. aromatische Amine, auch einer Dehydrierung mit Quecksilber(II)-AeDTA zugänglich sind. Dabei gelang es zum erstenmal bei C-unsubstituierten Aminen, direkt im Ansatz das postulierte Enamin mit Acetylendicarbonsäureester abzufangen.



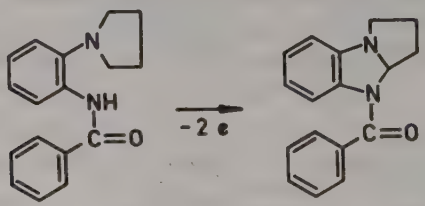
Durch Einsatz ortho-funktionell substituierter Anilinderivate in die Dehydrierungsreaktion konnte eine Nachbargruppenbeteiligung festgestellt werden, die z. T. neue Substanzklassen in präparativ guter Ausbeute erschloß.

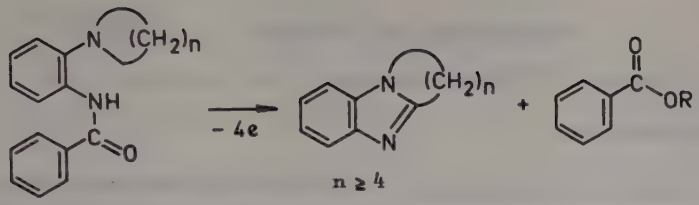


Dabei zeigte sich an den Pyrrolidin-Derivaten, daß OH- und NH_2- Nachbargruppen nicht als gleichwertig betrachtet werden dürfen : Die intermediären Bicyclen liegen im Falle der Oxa-Verbindungen konformationsmäßig "normal" wie anguläre Monoaza-bicyclen vor, während die Diaza-Derivate durch Stickstoff-Inversion flexibler sind. Deshalb erfolgt beim o-Aminophenyl-pyrrolidin ein 4-Elektronenentzug zum Benzimidazol-Derivat, während beim entsprechenden Phenol lediglich eine einfache Dehydrierung eintritt.

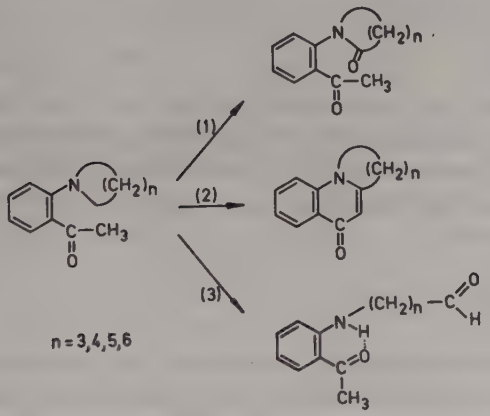


In Übereinstimmung hiermit wird beim entsprechenden Benzamid-Derivat die Inversionsmöglichkeit an diesem Stickstoff aufgehoben, weshalb nur ein Dihydrobenzimidazol entsteht. Überraschenderweise erfolgt bei den höheren Aminhomologen eine doppelte Dehydrierung unter Entbenzoylierung in einer Art GROB-Fragmentierung. In diesem Zusammenhang wurde auch die von HUISGEN und RIST vorgeschlagene Struktur des Benzoylierungs-produktes von 1,2-Tetramethylen-benzimidazol berichtigt.





Bei der Untersuchung von Acetophenon-Derivaten wurde eine ringgrößenabhängige Produktverteilung bei der Dehydrierung beobachtet. Die Öffnung eines Ringamins unter Aldehydbildung ist dabei bisher ohne Beispiel.
Eine Erklärung für dieses Phänomen wie für die Entstehung der übrigen Produkte wird gegeben.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop und im Linström-Block ermittelt und sind unkorrigiert angegeben.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien Ilse Beetz, Kronach und im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin durchgeführt.

IR-Spektren

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit den Perkin-Elmer-Spektralphotometern 237 und 421, wobei alle Festsubstanzen, falls nicht anders angegeben, als KBr-Presslinge vermessen wurden, während für Flüssigkeiten Chloroform als Lösungsmittel zur Anwendung kam.

NMR-Spektren

Die Kernresonanzspektren wurden mit Varian Geräten Typ A-60 A und T 60 bei 60 MHz, sowie XL 100 bei 100 MHz aufgenommen. Als innerer Standard diente TMS. Die chemische Verschiebung wurde in ppm nach der δ-Skala angegeben.

Massenspektren

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit dem Massenspektrometer CH 7 Varian MAT, die Ionisationsspannung betrug 70 eV.

UV-Spektren

Für die Aufnahme der UV-Spektren wurde das Beckman DB-G Spektralphotometer verwendet.

Dünnschichtchromatografie

Gearbeitet wurde mit der Grundausrüstung der Fa. DESAGA, Heidelberg. Zur Anwendung kamen :

1. DC Alufolien mit Kieselgel F_{254} "Merck"
2. DC Glasplatten mit Kieselgel F_{254} "Woelm"

Laufstrecke: 10 - 15 cm

Detektion: Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht bei 254 nm

Fließmittel (ml/ml) :

I.	Chloroform, Äthanol, Eisessig	(70/20/10)
II.	Chloroform, Äthanol, Eisessig	(95/5/0,5)
III.	Chloroform, Äthanol, Ammoniak	(95/5/0,5)

A. DARSTELLUNG VON MODELLSUBSTANZEN

1. o-Phenylen-diamine

1. Darstellung von 1-(2-Amino-phenyl)-pyrrolidin (2)

a) 1-(2-Nitro-phenyl)-pyrrolidin (1)

Nach [8] wurden 15,8 g (0,1 mol) 2-Chlor-nitrobenzol und 14,7 g (0,21 mol) Pyrrolidin 1 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegeben und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand i. Vak. destilliert.

$Sdp._{0,2}$ 120 - 122° (Lit. [8] [12] $Sdp._{0,1}$ 105 - 107° Schmp.: 34 - 35°)

Ausbeute: 16,9 g (87,9 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus 95proz. Äthanol

Schmp.: 184,5 - 185°

$C_{10}H_{12}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (292,7) Ber.: N 9,57 Gef.: N 9,47

b) 1-(2-Amino-phenyl)-pyrrolidin (2)

Die Reduktion der aromatischen Nitrogruppe erfolgte nach [7]. Dazu wurden 11,5 g (0,06 mol) **1** in 45 ml konz. Salzsäure gelöst und auf 0° abgekühlt. Unter Rühren und Eis-Kochsalz-Kühlung wurde sodann eine Lösung von 45,0 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat in 45 ml konz. Salzsäure so dazugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 10° nicht überstieg. Danach wurde noch 1 h unter Eisbadkühlung weitergerührt. Nach 2-std. Stehen bei Raumtemperatur wurde 2 h auf dem siedenden Wasserbad unter Rückflußkühlung erhitzt und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei der Amin-Zinn-Komplex auskristallisierte. Der Ansatz wurde gut gekühlt, der Aminkomplex abfil-

triert, in wenig heißem Wasser gelöst und mit 15proz. Natronlauge stark alkalisch gemacht. Das Amin wurde mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand i. Vak. destilliert.

Sdp.$_2$ 97 - 100° (Lit.[8] Sdp.$_{0,07}$ 73 - 75°)
Ausbeute: 8,8 g (90,6 % d. Th.)

Di-Perchlorat: Umkristallisation aus Propanol / Äther
Schmp.: 187 - 188° (u. Zers.)

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2\ HClO_4$ (363,2) Ber.: N 7,71
Gef.: N 7,96

2. Darstellung von 1-(2-Amino-phenyl)-piperidin (**4**)

a) 1-(2-Nitro-phenyl)-piperidin (**3**)

15,8 g (0,1 mol) 2-Chlor-nitrobenzol und 17,9 g (0,21 mol) Piperidin wurden 2 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Darstellung erfolgte analog zu **1**. Nach Eingeben des Reaktionsgemisches in Eiswasser konnte das kristallin erstarrte Reaktionsprodukt abgesaugt werden, das nach Waschen mit Wasser und Trocknen i. Vak. aus Petroläther (50/70) umkristallisiert wurde.

Schmp.: 77° (Lit.[47] 81°
[48] 77 - 77,5 °)
Ausbeute: 18,3 g (91 % d. Th.)

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,2) Ber.: N 13,59
Gef.: N 13,82

b) 1-(2-Amino-phenyl)-piperidin (**4**)

12,4 g (0,06 mol) **3** in 45 ml konz. Salzsäure wurden analog zu **2**

47) E. LELLMANN und W. GELLER, Chem. Ber. 21, 2281 (1888)
48) M. K. SEIKEL, J. Amer. chem. Soc. 62, 750 (1940)

mit 45,0 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat in 45 ml konz. Salzsäure reduziert. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde durch Sublimation i. Vak. gereinigt.

Schmp.: 45° (Lit. [9] 45,5°)

Ausbeute: 9,6 g (90,6 % d. Th.)

IR-Spektrum: NH_2- Valenzschwingung bei 3430 und 3340 cm^{-1} (scharf)

C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1595 und 1490 cm^{-1}

Mono-Perchlorat: Umkristallisation aus Propanol

Schmp.: 140 -142°

$C_{11}H_{16}N_2 \cdot HClO_4$ (276,7) Ber.: N 10,13

Gef.: N 10,20

3. Darstellung von 1-(2-Amino-phenyl)-morpholin (**6**)

a) 1-(2-Nitro-phenyl)-morpholin (**5**)

Analog **1** wurden 15,8 g (0,1 mol) 2-Chlor-nitrobenzol und 18,3 g (0,21 mol) Morpholin 2 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Destillation des Reaktionsproduktes erhielt man ein im Kühlschrank kristallin erstarrendes Öl.

Schmp.: 40° (Lit. [10] 40 - 41°)

Ausbeute: 17,9 g (86 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus 95proz. Äthanol

Schmp.: 197 - 197,5° (u. Zers.)

$C_{10}H_{12}N_2O_3 \cdot HClO_4$ (308,7) Ber.: N 9,08

Gef.: N 9,01

b) 1-(2-Amino-phenyl)-morpholin (**6**)

8,3 g (0,04 mol) **5** in 30 ml konz. Salzsäure wurden mit 30,0 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat in 30 ml konz. Salzsäure reduziert. Das kristalline Reaktionsprodukt wurde durch Umkristallisation aus Äthanol / Wasser gereinigt.

Schmp.: 98° (Lit. [10] 98 - 98,5°)
Ausbeute: 6,3 g (88,1 % d. Th.)

IR-Spektrum: NH_2- Valenzschwingungen bei 3405 und 3320 cm^{-1} (scharf)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1610 und 1495 cm^{-1}

$C_{10}H_{14}N_2O$ (178,2) Ber.: N 15,72
Gef.: N 15,68

4. Darstellung von 1-(2-Amino-phenyl)-hexamethylenimin (8)

a) 1-(2-Nitro-phenyl)-hexamethylenimin (7)

9,5 g (0,06 mol) 2-Chlor-nitrobenzol und 12,5 g (o,126 mol) Hexamethylenimin wurden 3 h auf dem Wasserbad erwärmt und analog zu 1 aufgearbeitet. Die Destillation i. Vak. ergab ein rötlich-gelbes Öl.
Ausbeute: 11,0 g (83,5 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus 95proz. Äthanol
Schmp.: 196 - 197° (u. Zers.)

$C_{12}H_{16}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (320,7) Ber.: N 8,74
Gef.: N 8,81

b) 1-(2-Amino-phenyl)-hexamethylenimin (8)

Analog 2 wurden 8,8 g (0,04 mol) 7 mit 30,0 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat reduziert. Das Reaktionsprodukt wurde über das Perchlorat gereinigt.
$Sdp._{14}$ 164 - 168° (Lit. [11] $Sdp._{10}$ 160°)
Ausbeute: 5,6 g (73,5 % d. Th.)

Mono-Perchlorat: Umkristallisation aus Propanol
Schmp.: 121 - 123°

IR-Spektrum: NH_2- Valenzschwingungen bei 3435 und 3370 cm^{-1} (breit)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1605 und 1495 cm^{-1}

$C_{13}H_{18}N_2 \cdot HClO_4$ (290,8) Ber.: N 9,64
Gef.: N 9,59

5. Darstellung von 1-(2-Amino-phenyl)-2-methyl-piperidin (**10**)

a) 1-(2-Nitro-phenyl)-2-methyl-piperidin (**9**)

15,8 g (0,1 mol) 2-Chlor-nitrobenzol und 20,8 g (0,21 mol) 2-Methyl-piperidin wurden 6 h auf dem Ölbad unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Die Badtemperatur betrug 130-140°. Die Destillation des Reaktionsproduktes i. Vak. ergab ein rötlichgelbes Öl, das über das Perchlorat gereinigt wurde.

Sdp.$_{14}$ 176° (Lit. [12] Schmp.: 75°
[49] Schmp.: 27 - 27,5°)

Ausbeute: 13,6 g (61,8 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus 95proz. Äthanol
Schmp.: 170 - 172°

$C_{12}H_{16}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (320,7) Ber.: N 8,74
Gef.: N 8,81

b) 1-(2-Amino-phenyl)-2-methyl-piperidin (**10**)

8,8 g (0,04 mol) **9** wurden mit 30,0 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat umgesetzt. Das ölig anfallende Reaktionsprodukt erstarrte nach längerem Stehen im Kühlschrank und wurde über das Perchlorat gereinigt.

Sdp.$_1$ 90 -91°
Schmp.: 44 - 45° (Lit. [12] 45°)
Ausbeute: 5,4 g (71 % d. Th.)

Mono-Perchlorat: Umkristallisation aus Propanol
Schmp.: 130 - 131°

IR-Spektrum: NH_2- Valenzschwingungen bei 3415 und 3365 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1610 und 1495 cm^{-1}

---

49) F. PIETRA und F. DEL CIMA, J. Org. Chem. 33, 1411 (1968)

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot HClO_4$ (290,7) Ber.: N 9,64
Gef.: N 9,58

6. Darstellung von 1-(2-Benzamido-phenyl)-pyrrolidin (**11**)

Nach [8] wurde zu einer Mischung von 2,0 g (0,012 mol) **2** und 20 ml 10proz. Natronlauge 2,0 ml (0,014 mol) Benzoylchlorid gegeben und solange geschüttelt, bis der Geruch des Säurechlorids nicht mehr wahrnehmbar war. Das sich fest abscheidende Reaktionsprodukt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus verd. Äthanol.

Schmp.: 129 - 130°
Ausbeute: 2,9 g (88,4 % d. Th.)

IR-Spektrum: NH- Valenzschwingung bei 3315 cm^{-1} (scharf)
C = O- Valenzschw. (Amid I) bei 1635 cm^{-1} (scharf)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1595 cm^{-1}
Amid II und Aromat bei 1510 - 1495 cm^{-1}

$C_{17}H_{13}N_2O$ (266,3) Ber.: C 76,67 H 6,81 N 10,52
Gef.: C 76,28 H 6,82 N 10,51

7. Darstellung von 1-(2-Benzamido-phenyl)-piperidin (**12**)

1,2 g (0,007 mol) **4** in 10 ml 10proz. Natronlauge wurden analog zu **11** mit 1,0 ml (0,007 mol) Benzoylchlorid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde durch Umkristallisation aus verd. Äthanol gereinigt.

Schmp.: 79 - 80° (Lit. [8] 79 - 80°)
Ausbeute: 1,75 g (89,3 % d. Th.)

IR-Spektrum: NH- Valenzschwingung bei 3320 cm^{-1} (scharf)
C = O- Valenzschw. (Amid I) bei 1660 cm^{-1} (scharf)
Amid II bei 1510 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1585 und 1485 cm^{-1}

$C_{18}H_{20}N_2O$ (280,4) Ber.: N 9,99
Gef.: N 10,00

8. Darstellung von 1-(2-Benzamido-phenyl)-2-methyl-piperidin (**13**)

2,4 g (0,012 mol) **10** in 20 ml 10proz. Natronlauge wurden analog zu **11** mit 2,0 ml (0,014 mol) Benzoylchlorid umgesetzt.

Schmp.: 99 - 100°

Ausbeute: 3,4 g (86,7 % d. Th.)

IR-Spektrum: NH- Valenzschwingung bei 3280 cm^{-1} (scharf)
C = O- Valenzschw. (Amid I) bei 1665 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1585 cm^{-1}
Amid II und Aromat bei 1505 cm^{-1} (breit)

$C_{19}H_{22}N_2O$ (294,4) Ber.: C 77,51 H 7,53 N 9,52
Gef.: C 77,27 H 7,53 N 9,49

II. o-Amino-phenole

1. Darstellung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-pyrrolidin (**14**)

Nach [13] wurden 11,0 g (0,1 mol) 2-Acetyl-furan, 10,7 g (0,15 mol) Pyrrolidin und 5 Tr. Eisessig als Katalysator in 80 ml Benzol 3 h am Wasserabscheider erhitzt, wobei die Badtemperatur 130 - 140° betrug. Nach Erkalten der Reaktionslösung wurden Benzol und überschüssiges Amin i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen und zweimal mit Aktivkohle aufgekocht. Das heiße Filtrat wurde mit Wasser bis zur schwachen Trübung versetzt, der Niederschlag nach dem Erkalten abfiltriert, getrocknet und i. Vak. sublimiert.

Schmp.: 111° (Lit. [13,14] 111°)

Ausbeute: 12,8 g (78,4 % d. Th.)

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung (H-Brücke) bei 3050 cm^{-1} (breit)

C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1585 und 1505 cm^{-1}

$C_{10}H_{13}NO$	(163,2)	Ber.:	C 73,59	H 8,03	N 8,58
		Gef.:	C 73,47	H 7,99	N 8,56

2. Darstellung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-piperidin (**15**)

Analog zu **14** wurden 11,0 g (0,1 mol) 2-Acetyl-furan, 12,8 g (0,15 mol) Piperidin und 5 Tr. Eisessig in 80 ml Benzol 20 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert. Das Reaktionsprodukt wurde nach [13] in 18proz. Salzsäure gelöst, mit Äther extrahiert und die saure Lösung mit Natriumcarbonat schwach alkalisiert. Das sich abscheidende Aminophenol erhielt man rein durch Umkristallisation aus verd. Äthanol.

Schmp.: 74 - 75° (Lit. [13] 75°
[15] 70 -72°)

Ausbeute: 10,5 g (59 % d. Th.)

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung (H-Brücke) bei 3100 cm^{-1} (breit)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1595 und 1500 cm^{-1}

$C_{11}H_{15}NO$ (177,2) Ber.: C 74,55 H 8,53 N 7,90
Gef.: C 74,41 H 8,54 N 7,94

3. Darstellung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-morpholin (**16**)

11,0 g (0,1 mol) 2-Acetyl-furan, 13,0 g (0,15 mol) Morpholin und 5 Tr. konz. Salzsäure wurden analog zu **14** in 80 ml Benzol 18 h am Wasserabscheider erhitzt. Der nach Aufarbeitung anfallende Niederschlag wurde aus verd. Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 131° (Lit. [13] 131°
[16] 128°)

Ausbeute: 12,4 g (69,2 % d. Th.)

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung (H-Brücke) bei 3050 cm^{-1} (breit)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1585 und 1495 cm^{-1}

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179,2) Ber.: C 67,02 H 7,31 N 7,82
Gef.: C 66,98 H 7,25 N 7,79

4. Darstellung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-hexamethylenimin (**17**)

Analog zu **14** wurden 11,0 g (0,1 mol) 2-Acetyl-furan und 14,9 g (0,15 mol) Hexamethylenimin unter Zusatz von 10 Tr. Eisessig in 80 ml Xylol 4 h am Wasserabscheider erhitzt. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde i. Vak. unter Einleiten von Stickstoff fraktioniert destilliert. Das anfallende Öl wurde über das Hydrochlorid gereinigt.

$Sdp._5$ 135°

Ausbeute: 8,8 g (46,1 % d. Th.)

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung (H-Brücke) bei 3150 cm^{-1} (breit)

C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1600 und 1510 cm^{-1}

$C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$	(227,7)	Ber.:	C 63,29	H 7,97	N 6,15
		Gef.:	C 63,13	H 7,99	N 6,19

III. Phenylpiperidin-Derivate

1. Darstellung von 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin (18)

Die Darstellung erfolgte nach [15]. Dazu wurden 12,3 g (0,1 mol) o-Anisidin und 23,0 g (0,1 mol) 1,5-Dibrompentan in 30 ml Toluol unter Zugabe von 10,6 g (0,1 mol) wasserfreiem Natriumcarbonat 24 h unter Rückflußkühlung erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wurde dekantiert, der Rückstand alkalisiert, mit Toluol extrahiert und die vereinigten Toluolphasen i. Vak. destilliert. Das anfallende farblose Öl wurde über das Perchlorat gereinigt.

$Sdp._{12}$ 137° (Lit. [15] $Sdp._{8}$ 128°)
Ausbeute: 12,1 g (63,3 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther
Schmp.: 211°

$C_{12}H_{17}NO \cdot HClO_4$ (291,7) Ber.: N 4,80
Gef.: N 4,82

2. Darstellung von 1-(2-Methyl-phenyl)-piperidin (19)

10,7 g (0,1 mol) o-Toluidin und 23,0 g (0,1 mol) 1,5-Dibrompentan wurden unter Zusatz von 10,6 g (0,1 mol) wasserfreiem Natriumcarbonat analog zu **18** in 30 ml Toluol 16 h erhitzt und aufgearbeitet. Das ölige Endprodukt wurde über das Perchlorat gereinigt.

$Sdp._{17}$ 125° (Lit. [15] $Sdp._{0,6}$ 65 - 66°)
Ausbeute: 9,75 g (55,7 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther
Schmp.: 208 - 209°

$C_{12}H_{17}N \cdot HClO_4$ (275,7) Ber.: N 5,08
Gef.: N 5,04

IV. o-Amino-benzylamine

1. Darstellung von 1-(2-Aminomethyl-phenyl)-pyrrolidin (21)

a) 1-(2-Cyan-phenyl)-pyrrolidin (20)

Nach [17] wurden 13,8 g (0,1 mol) 2-Chlor-benzonitril und 21,3 g (0,3 mol) Pyrrolidin unter Zusatz von 1,0 g Kupferbronze 20 h unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde der Ansatz in Chloroform aufgenommen, zunächst mit 10proz. Ammoniak und dann mit Wasser je dreimal gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand i. Vak. destilliert.

$Sdp._{0,6}$ 122 - 124°
Ausbeute: 7,6 g (44,2 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther
Schmp.: 159 - 161°

$C_{11}H_{12}N_2 \cdot HClO_4$ (272,7) Ber.: C 48,45 H 4,81 N 10,28
Gef.: C 48,46 H 4,74 N 10,06

b) 1-(2-Aminomethyl-phenyl)-pyrrolidin (21)

Die Reduktion der Benzonitrile zu den entsprechenden prim. Aminen erfolgte nach [18]. Dazu wurden 5,2 g (0,03 mol) **20** in 75 ml abs. Äther gelöst und einer Mischung von 2,3 g (0,06 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml abs. Äther unter Rühren und Eisbadkühlung zugetropft. Danach wurde bei Raumtemperatur 3 h weitergerührt und anschließend unter Rückflußkühlung 5 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde überschüssiges Lithiumalanat mit Eiswasser hydrolysiert, die Ätherlösung vom ausgefallenen Aluminiumhydroxid befreit und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand i. Vak. destilliert.

$Sdp._{0,2}$ 104 - 105°
Ausbeute: 5,0 g (93,8 % d. Th.)

Mono-Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther
Schmp.: 117 - 118°

$C_{11}H_{16}N_2 \cdot HClO_4$ (276,7) Ber.: C 47,74 H 6,19 N 10,13
Gef.: C 47,73 H 6,13 N 9,93

2. Darstellung von 1-(2-Aminomethyl-phenyl)-piperidin (**23**)

a) 1-(2-Cyan-phenyl)-piperidin (**22**)

Analog zu **20** wurden 13,8 g (0,1 mol) 2-Chlor-benzonitril und 25,5 g (0,3 mol) Piperidin unter Zusatz von 1,0 g Kupferbronze umgesetzt und nach 20 h Reaktionsdauer aufgearbeitet.

$Sdp._1$ 120 - 122°
Ausbeute: 9,35 g (50,3 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther
Schmp.: 169°

$C_{12}H_{14}N_2 \cdot HClO_4$ (286,7) Ber.: C 50,27 H 5,27 N 9,77
Gef.: C 50,04 H 5,32 N 9,51

b) 1-(2-Aminomethyl-phenyl)-piperidin (**23**)

5,6 g (0,03 mol) **22** wurden in 75 ml abs. Äther gelöst und analog zu **21** mit 2,3 g (0,06 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml abs. Äther reduziert. Das anfallende farblose Öl wurde i. Vak. destilliert und über das Hydrochlorid gereinigt.

$Sdp._{0,6}$ 115 - 117°
Ausbeute: 5,45 g (95,5 % d. Th.)

Mono-Hydrochlorid: Umkristallisation aus Methanol / Äther
Schmp.: 215° (u. Zers.)

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot HCl$ (226,7) Ber.: C 63,56 H 8,45 N 12,36
Gef.: C 63,40 H 8,33 N 12,10

3. Darstellung von 1-(2-Aminomethyl-phenyl)-hexamethylenimin (**25**)

a) 1-(2-Cyan-phenyl)-hexamethylenimin (**24**)

In der üblichen Weise wurden 13,8 g (0,1 mol) 2-Chlor-benzonitril, 30,0 g (0,3 mol) Hexamethylenimin und 1,0 g Kupferbronze 20 h erhitzt und das Reaktionsprodukt isoliert.

Sdp.$_{0,2}$ 120 - 122°
Ausbeute: 9,6 g (48 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther
Schmp.: 174 - 174,5° (u. Braunf.)

$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HClO_4$ (300,7) Ber.: C 51,92 H 5,70 N 9,32
Gef.: C 51,74 H 5,59 N 9,22

b) 1-(2-Aminomethyl-phenyl)-hexamethylenimin (**25**)

6,0 g (0,03 mol) **24** in 75 ml abs. Äther wurden mit 4,6 g (0,12 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml abs. Äther reduziert, wobei die Reaktionszeit verdoppelt wurde.

Sdp.$_5$ 170 - 172°
Ausbeute: 5,75 g (94 % d. Th.)

Mono-Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther
Schmp.: 160°

$C_{13}H_{20}N_2 \cdot HClO_4$ (304,8) Ber.: C 51,22 H 6,94 N 9,19
Gef.: C 51,15 H 6,80 N 9,01

V. o-Amino-acetophenone

1. Darstellung von 1-(2-Acetyl-phenyl)-pyrrolidin (27)

Nach [19] wurden 4,14 g (0,03 mol) 2-Fluor-acetophenon und 2,56 g (0,036 mol) Pyrrolidin in 10 ml DMSO unter Zusatz von 4,14 g wasserfreiem Natriumcarbonat 3 h auf dem Wasserbad zwischen 80° und 90° gehalten. Der Ansatz wurde nach dem Erkalten in 250 ml Eiswasser gegeben und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand über das Perchlorat gereinigt.

Ausbeute: 4,42 g (77,8 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther

Schmp.: 162 - 164°

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung (Keton) bei 1665 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1615 und 1500 cm^{-1}

$C_{12}H_{15}NO \cdot HClO_4$ (289,7) Ber.: C 49,75 H 5,57 N 4,84
Gef.: C 49,77 H 5,64 N 4,79

2. Darstellung von 1-(2-Acetyl-phenyl)-piperidin (28)

Analog zu **27** wurden 4,14 g (0,03 mol) 2-Fluor-acetophenon und 3,06 g (0,036 mol) Piperidin, sowie 4,14 g wasserfreies Natriumcarbonat in 10 ml DMSO 6 h auf dem Wasserbad so erhitzt, daß die Temperatur 85 bis 95° betrug. Das nach dem Aufarbeiten anfallende gelbliche Öl wurde über das Perchlorat gereinigt.

Ausbeute: 4,63 g (76 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther

Schmp.: 173 - 175° (Lit. [19] Hydrochlorid 203°)

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung (Keton) bei 1655 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1610 und 1500 cm^{-1}

$C_{13}H_{17}NO \cdot HClO_4$ (303,7) Ber.: C 51,41 H 5,97 N 4,61
Gef.: C 51,34 H 5,97 N 4,62

3. Darstellung von 1-(2-Acetyl-phenyl)-hexamethylenimin (**29**)

4,14 g (0,03 mol) 2-Fluor-acetophenon wurden mit 3,40 g (0,036 mol) Hexamethylenimin und 4,14 g wasserfreiem Natriumcarbonat in 10 ml DMSO umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 6 h auf dem siedenden Wasserbad.

Ausbeute: 3,84 g (58,9 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther

Schmp.: 143 - 144°

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung (Keton) bei 1650 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1610 und 1495 cm^{-1}

$C_{14}H_{19}NO \cdot HClO_4$ (317,8) Ber.: C 52,91 H 6,34 N 4,41
Gef.: C 52 91 H 6,44 N 4,24

4. Darstellung von 1-(2-Acetyl-phenyl)-heptamethylenimin (**30**)

4,14 g (0,03 mol) 2-Fluor-acetophenon wurden mit 3,85 g (0,034 mol) Heptamethylenimin unter Zusatz von 4,14 g wasserfreiem Natriumcarbonat zur Reaktion gebracht, wobei die Reaktionszeit 8 h auf dem siedenden Wasserbad betrug.

Ausbeute: 3,75 g (54 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther

Schmp.: 199 - 200° (u. Rotf.)

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung (Keton) bei 1650 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1600 und 1487 cm^{-1}

$C_{15}H_{21}NO \cdot HClO_4$ (331,8) Ber.: C 54,30 H 6,68 N 4,22
Gef.: C 54,21 H 6,70 N 3,98

5. Darstellung von 1-(2-Benzoyl-phenyl)-piperidin (**31**)

In Analogie zur Darstellung von **18** wurden 19,8 g (0,1 mol) 2-Amino-benzophenon, 23,0 g (0,1 mol) 1,5-Dibrompentan und 10,6 g wasserfreies Natriumcarbonat in 50 ml Xylol 24 h unter Rückflußkühlung erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel i. Vak. weitgehend abdestilliert und der verbleibende Rückstand in 50 ml Äthanol aufgenommen. Die Lösung wurde mit Perchlorsäure angesäuert und Äther zugesetzt, wobei allein das Reaktionsprodukt als Salz ausfiel. Durch Umkristallisation der freigesetzten Base aus verd. Äthanol konnte die Substanz rein erhalten werden.

Schmp.: 94 -95°

Ausbeute: 10,9 g (41,1 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther

Schmp.: 177 - 178°

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung (Keton) bei 1642 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1585 und 1475 cm^{-1}

$C_{18}H_{19}NO \cdot HClO_4$ (365,8) Ber.: C 59,10 H 5,51 N 3,83
Gef.: C 59,02 H 5,56 N 3,65

6. Darstellung von (2-Piperidino-phenyl)-phenyl-methanol (**32**)

2,65 g (0,01 mol) **31** wurden in 20 ml 70proz. Äthanol gelöst und unter Zusatz von 1,0 g (0,025 mol) Natriumborhydrid 12 h magnetisch gerührt. Danach wurde der Ansatz i. Vak. von der Hauptmenge Äthanol befreit, mit Wasser versetzt, ammoniakalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der dc-einheitliche Rückstand (Fließm. II) wurde über das Perchlorat gereinigt.

Ausbeute: 2,55 g (95,4 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther

Schmp.: 152 - 153°

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung (H-Brücke) bei 3340 cm^{-1} (breit)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1612 und 1485 cm^{-1} (Schulter)

$C_{18}H_{21}NO \cdot HClO_4$ (367,8)	Ber.:	C 58,78	H 6,03	N 3,81
	Gef.:	C 58,60	H 6,03	N 3,87

7. Darstellung von 4-Methoxy-2-methyl-chinolin-methojodid (62)

1,0 g (0,006 mol) 4-Hydroxy-2-methyl-chinolin (61) wurden mit 10,0 g (0,07 mol) Methyljodid 10 h im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Die erstarrende Kristallmasse wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert.

Schmp.: 180 - 181,5° (u. Zers.) *)
Ausbeute: 1,4 g (70 % d. Th.)

$C_{12}H_{14}NO\ J$ (314,9)	Ber.:	C 45,77	H 4,48	N 4,45
	Gef.:	C 45,62	H 4,47	N 4,48

*) 50) M. KATAYANAGI, C. A. 44, 1987a (1950) ohne Schmp.-Angabe

B. Hg(II)-AeDTA - DEHYDRIERUNGEN

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Dehydrierungen erfolgten nach dem von MÖHRLE und GUNDLACH [20] angegebenen Verfahren.

Dazu wurde die für 4 bzw. 8 Oxidationsäquivalente berechnete Menge an gelbem Quecksilberoxid und Dinatriumäthylendiamintetraacetat (AeDTA) in 20 ml Wasser bei Raumtemperatur bis zur Lösung magnetisch gerührt. Nach Zugabe von 20 ml 99proz. Äthanol wurde auf dem siedenden Wasserbad unter Rückflußkühlung und Einleiten von Stickstoff erhitzt. Schließlich wurde 1,0 g der Ausgangssubstanz, genau gewogen, zugesetzt und, wenn nicht anders angegeben, 60 Min. so belassen.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde vom ausgefallenen Quecksilber und von der freien Äthylendiamintetraessigsäure abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit Äthanol, dann mit Aceton gewaschen und das gesamte Filtrat i. Vak. von den organischen Lösungsmitteln weitgehend befreit. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert. Falls nicht anders angegeben, wurde ammoniakalisch gemacht und fünfmal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde in wenig Chloroform aufgenommen und über eine kurze Säule (2 cm lang, 1,5 cm Ø) mit Aluminiumoxid ("Woelm" neutral, Aktivitätsstufe I) filtriert und mit 200 ml Chloroform eluiert, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und gewogen.

Zur Quecksilberbestimmung löste man die freie Äthylendiamintetraessigsäure in verd. Natronlauge, wusch das Quecksilber mit Wasser und bestimmte es rhodanometrisch.

I. Hg(II)-AeDTA - Dehydrierungen der o-Phenylen-diamine

1. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Amino-phenyl)-pyrrolidin (2)

1,0 g **2**, 5,37 g gelbes Quecksilberoxid und 9,28 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Dehydrierungsreaktion setzte sofort ein, die Farbe der Lösung nach Ablauf der Reaktionszeit war gelblich.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	249,4 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	225,5 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN (90,4 % d. Th.)

Die Aufarbeitung ergab einen schnell erstarrenden Rückstand, der durch Umkristallisation aus Cyclohexan gereinigt wurde. Durch NMR- und Massenspektren wurde die Substanz als 1,2-Trimethylen-benzimidazol **(33)** identifiziert.

Schmp.: 115° (Lit.[8] $114 - 115^{\circ}$; [21] 115°)

Ausbeute: prakt. quant.

$C_{10}H_{10}N_2$ (158,2) Ber.: N 17,71 Gef.: N 17,72

Ber.: Mol.-Masse 158,2 Gef.: Mol.-Masse 158 (ms)

2. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Amino-phenyl)-piperidin (4)

1,0 g **4**, 4,91 g gelbes Quecksilberoxid und 8,49 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Reaktion setzte sofort ein, die Farbe der Lösung nach Ablauf der Dehydrierungszeit war schwach gelblich.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	228,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	219,5 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN (96,2 % d. Th.)

Die Aufarbeitung lieferte einen kristallinen Rückstand, der durch Umkristallisieren aus Cyclohexan gereinigt wurde. Durch NMR- und Massenspektren wurde die Substanz als 1,2-Tetramethylen-benzimidazol (**34**) erkannt.

Schmp.:	101°	(Lit. [8])	99 - 100°
		[11])	101 - 102°
		[22])	107°
		[23])	100 - 101°
		[24])	100 - 102,5°)

Ausbeute: prakt. quant.

$C_{11}H_{12}N_2$ (172,2) Ber.: N 16,27

Gef.: N 16,27

Ber.: Mol.-Masse 172,2 Gef.: Mol.-Masse 172 (ms)

3. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Amino-phenyl)-morpholin (**6**)

1,0 g **6**, 4,85 g gelbes Quecksilberoxid und 8,38 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Dehydrierungszeit betrug 150 Min., erste Quecksilberabscheidung nach ca. 20 Min.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	225,2 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	86,5 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN (38,4 % d. Th.)

Die Aufarbeitung ergab laut DC (Fließm. I) ein Gemisch von etwa gleichen Teilen Ausgangssubstanz und Reaktionsprodukt. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan ergab 1-H-3,4-Dihydro-p-oxazino-[4,3-a]-benzimidazol (**35**), dessen Struktur durch NMR- und Massenspektren gesichert wurde.

Schmp.: 129 - 130° (Lit. [8]) 129 - 130°)

Ausbeute: 455 mg (46,7 % d. Th.)

$C_{10}H_{10}N_2O$ (174,2) Ber.: N 16,08
Gef.: N 16,20
Ber.: Mol.-Masse 174,2 Gef.: Mol.-Masse 174 (ms)

4. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Amino-phenyl)-hexamethylenimin (**8**)

1,0 g **8**, 4,59 g gelbes Quecksilberoxid und 7,94 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Dehydrierung setzte spontan ein, die Reaktionslösung färbte sich allmählich gelblich.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:
Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 213,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
Gef.: 144,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
(67,6 % d. Th.)

Nach der üblichen Aufarbeitung und Reinigung wurde eine kristalline Substanz erhalten, die ihren analytischen Daten nach 1,2-Pentamethylen-benzimidazol (**36**) darstellte.

Schmp.: 124° (Lit.[8] [11] 124 - 125° 125 - 126°)
Ausbeute: prakt. quant.

$C_{12}H_{14}N_2$ (186,3) Ber.: N 15,04
Gef.: N 15,02
Ber.: Mol.-Masse 186,3 Gef.: Mol.-Masse 186 (ms)

5. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Amino-phenyl)-2-methyl-piperidin (**10**)

1,0 g **10**, 2,30 g gelbes Quecksilberoxid und 3,97 g AeDTA (= 4 Oxidat.-Äquiv.). Die Dehydrierungsreaktion setzte sofort ein, wobei die Lösung eine tief dunkelrote Färbung annahm.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:
Für 2 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 106,8 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
Gef.: 203,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
(95 % d. Th. für 4 Oxidat.-Äquiv.)

Das vermutlich polymere Reaktionsgemisch wurde mit Benzoylchlorid in 10proz. Natronlauge umgesetzt. Wie der dc-Vergleich (Fließm. I) mit dem auf anderem Wege dargestellten 3-Benzoyl-2-methyl-1,2-tetramethylen-dihydrobenzimidazol (**40**) (s. S. 86) bewies, war in dem Polymerprodukt der Dehydrierung von **10** kein Dihydrobenzimidazol, das nach Benzoylieren ebenfalls **40** hätte liefern müssen, nachweisbar.

6. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Benzamido-phenyl)-pyrrolidin (**11**)

1,0 g **11**, 1,62 g gelbes Quecksilberoxid und 2,85 g AeDTA (= 4 Oxidat.-Äquiv.). Die Substanz erwies sich als schlecht löslich in der Reagenzlösung. Nach ca. 20 Min. Reaktionsdauer wechselte die Farbe von hellgelb nach rötlich.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxidat.-Aquiv.	Ber.:	75,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	85,5 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN (114 % d. Th.)

Die übliche Aufarbeitung erbrachte 830 mg Reaktionsprodukt, das sich als dc-einheitlich (Fließm. I) erwies. Es wurde aus verd. Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 88 - 89,5°

Ausbeute: 830 mg (83,7 % d. Th.)

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung (Amid I) bei 1635 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1585 cm^{-1}
Amid II und Aromat bei 1475 cm^{-1} (breit, mit Schulter)

Aufgrund der spektralen Daten wurde die Substanz als 3-Benzoyl-2-H-1,2-trimethylen-dihydrobenzimidazol (**38**) charakterisiert.

$C_{17}H_{16}N_2O$	(264,3)	Ber.:	C 77.25 H 6,10 N 10,60
		Gef.:	C 77,24 H 6,22 N 10,63
Ber.: Mol.-Masse 264,3		Gef.:	Mol.-Masse 264 (ms)

7. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Benzamido-phenyl)-piperidin (**12**)

1,0 g **12**, 3,09 g gelbes Quecksilberoxid und 5,34 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Das Einsetzen der Quecksilberabscheidung war nach ca. 3 Min. zu beobachten, sie ging jedoch sehr langsam vonstatten. Nach ca. 30 Min. nahm die Dehydrierungsgeschwindigkeit plötzlich erheblich zu, wobei die Farbe der Reaktionslösung von gelblich nach rötlich wechselte.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	143,5 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN
	Gef.:	140,0 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN (97,5 % d. Th.)

Die Aufarbeitung ergab 620 mg einer Substanz, die in allen Daten mit denen von 1,2-Tetramethylen-benzimidazol (**34**) übereinstimmte. Daneben konnte aus dem Ansatz gaschromatografisch Benzoesäureäthylester nachgewiesen werden.

8. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Benzamido-phenyl)-2-methyl-piperidin (**13**)

1,0 g **13**, 1,47 g gelbes Quecksilberoxid und 2,55 g AeDTA (= 4 Oxidat.-Äquiv.). Einsetzen der Dehydrierungsreaktion nach ca. 2 Min. allmählich, wobei die Lösung Gelbfärbung annahm.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	68,1 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN
	Gef.:	42,0 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN (61,7 % d. Th.)

Nach Aufarbeitung fiel ein Rückstand von 984 mg an, der nach dem DC (Fließm. I) aus dem Reaktionsprodukt und unveränderter Ausgangssubstanz bestand. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Äthanol ließen sich dc-reine, leuchtend gelbe Kristalle erhalten.

Die spektralen Daten wiesen das Dehydrierungsprodukt als 3-Benzoyl-2-methyl-1,2-tetramethylen-dihydrobenzimidazol (**40**) aus.

Schmp.: 137 - 138°
Ausbeute: 690 mg (69,4 % d. Th.)

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung (Amid I) bei 1645 cm^{-1}
C = C- Valenzschw.(Aromat) bei 1595 cm^{-1}
Amid II und Aromat bei 1475 cm^{-1} (Schulter)

$C_{19}H_{20}N_2O$ (292,4) Ber.: C 78,04 H 6,89 N 9,58
Gef.: C 77,82 H 6,87 N 9,59

Ber.: Mol.-Masse 292,4 Gef.: Mol.-Masse 292 (ms)

9. Benzoylierung von 1,2-Tetramethylen-benzimidazol (**34**)

a) Nach [23] wurden 2,0 g **34** mit 6,8 g Benzoylchlorid in 40 ml 10proz. Natronlauge solange geschüttelt, bis der Geruch des Säurechlorids verschwunden war. Das alsbald erstarrende Reaktionsprodukt wurde mit Wasser alkalifrei gewaschen, getrocknet und mit Äther gewaschen. Der in Äther unlösliche Anteil wurde in Chloroform aufgenommen und bis zur Trübung mit Äther versetzt. Es fielen 3,2 g einer Substanz an, die nach den spektralen Daten 4,5-Dibenzoyl-1,2,3,5-tetrahydropyrido-[1,2-a]-benzimidazol (**42**) darstellte.

Schmp.: 185 - 187° (u. Zers.)
Ausbeute: 3,2 g (72,4 % d. Th.)

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung bei 1715 cm^{-1} (stark)
C = C- Valenzsch. bei 1620 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1585 und 1475 cm^{-1}

$C_{25}H_{20}N_2O_2$ (380,4) Ber.: C 78,93 H 5,30 N 7,37
Gef.: C 79,30 H 5,36 N 7,18

Ber.: Mol.-Masse 380,4 Gef.: Mol.-Masse 380 (ms)

b) Die bei der Benzoylierung anfallende alkalische Lösung wurde mit Ammoniumchlorid versetzt und leicht erwärmt. Der sich

abscheidende Niederschlag wurde abfiltriert und als 1-(2-Benzamido-phenyl)-piperidon-(2) (**44**) identifiziert.
Umkristallisation aus Benzol / Ligroin
Schmp.: 158 - 159°
Ausbeute: 150 mg (4,4 % d. Th.)

IR-Spektrum: NH- Valenzschwingung bei 3250 cm^{-1} (breit)
C = O- Valenzschw. (Amid I) bei 1650 cm^{-1}
Lactamcarbonyl-Valenzschw. bei 1620 cm^{-1} (Schulter)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1580 und 1470 cm^{-1} (breit, mit Schulter)

$C_{18}H_{18}N_2O_2$ (294,3) Ber.: C 73,45 H 6,16 N 9,52
Gef.: C 73,14 H 6,07 N 9,38
Ber.: Mol.-Masse 294,3 Gef.: Mol.-Masse 294 (ms)

c) 2,0 g **42** wurden in 20 ml 25proz. Salzsäure 6 h im Bombenrohr auf 130° erhitzt. Unter Kühlung wurde schwach alkalisiert und durch Zusatz von Ammoniumchlorid gepuffert. Die Extraktion mit Äther ergab nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. 4-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido-[1,2-a]-benzimidazol (**43**).

Durch Kochen von **42** in Äthanol (2 h unter Rückflußkühlung) wurde **43** ebenso erhalten. Daneben trat Geruch nach Benzoesäureäthylester auf.
Schmp.: 168 - 169° (Lit. [23] 162,5 - 163,5° *))
Ausbeute: 1,25 g (86,2 % d. Th.)

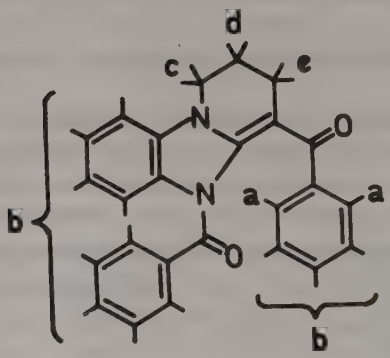
IR-Spektrum: C = C- Valenzschwingung bei 1623 cm^{-1} (Schulter)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1590 und 1495 cm^{-1}
IR-Spektrum in $CHCl_3$:
Absorptionsbande zusätzlich bei 1680 cm^{-1}
(C = O- Valenzschwingung)

---

*) Von den Autoren wurde das strukturisomere 5-Benzoyl-1,2,3,5-tetrahydropyrido-[1,2-a]-benzimidazol (**41**) angenommen.

$C_{18}H_{16}N_2O$	(276,3)	Ber.:	C 78,24 H 5,84 N 10,14
		Gef.:	C 77,99 H 5,92 N 10,14
Ber.: Mol.-Masse	276,3	Gef.:	Mol.-Masse 276 (ms)

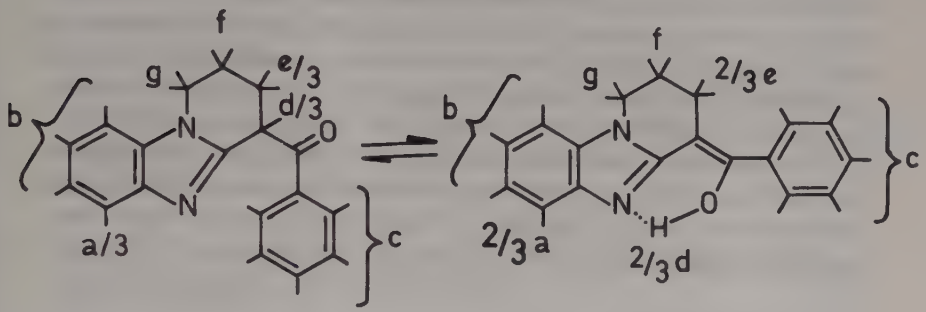
Vergleich der Kernresonanzspektren von **42** und **43**



Protonenzuordnung bei **42**

$H_{(a)}$ 2-Protonen-Multiplett mit Schwerpunkt bei δ = 8,2 ppm
$H_{(b)}$ 12-Protonen-Multiplett im Bereich δ = 7,73 bis 6,97 ppm
$H_{(c)}$ 2-Protonen-Triplett bei δ = 4,10 ppm
$H_{(e)}$ 2-Protonen-Triplett bei δ = 2,88 ppm
$H_{(d)}$ grobes 2-Protonen-Pentuplett mit Schwerpunkt um δ = 2,15 ppm.

Für die Interpretation des NMR-Spektrums von **43**, aufgenommen in $CDCl_3$, das den Gleichgewichtszustand von Keto- und tautomerer Enol-Funktion wiedergibt, scheint es zweckmäßig, zunächst die chemisch äquivalenten Protonen beider Formen zu betrachten, erkenntlich an ganzzahligen Integrationsverhältnissen. Die chemische Verschiebung der nicht äquivalenten Protonen und die Integration ihrer Resonanzsignale sollten dann die Möglichkeit zu halb-quantitativen Aussagen bezüglich der Gleichgewichtslage liefern.



Die Integration des groben Tripletts mit Schwerpunkt bei δ = 3,95 ppm ergibt 2 Protonen, ebenso das Pentuplett bei δ = 1,94 ppm. Diese Signale können den Protonen $H_{(g)}$ und $H_{(f)}$ zugeordnet werden, da deren chemische Verschiebung von der Gleichgewichtslage praktisch nicht beeinflußt wird. Ferner sind die Aromaten-Protonen $H_{(b)}$ und $H_{(c)}$, die ein breites Multiplett im Bereich zwischen δ = 7,75 und 7,0 ppm zeigen, für Keto- und Enolform nicht unterscheidbar.

Das aromatische Proton $H_{(a)}$ des Ketons hingegen zeigt in Analogie zu dem auf Seite 25 diskutierten Spektrum des Benzimidazols **34** deutliche Tieffeldverschiebung infolge Anisotropieeffektes. Das Signal erscheint bei δ = 8,03 ppm mit der Intensität für 1/3 Proton, ebenso das Triplett bei δ = 5,10 ppm, das dem Keto-$H_{(d)}$-Kern entspricht. Die 1/3 Intensität für die beiden $H_{(e)}$-Protonen liefert schließlich die Integration des Resonanzsignals bei δ = 2,23 ppm mit grober Triplettstruktur.

Für die fehlenden Enol-Protonen $H_{(a)}$, $H_{(d)}$ und $H_{(e)}$ muß sich in Konsequenz 2/3 Intensität der Signale ergeben.
Das infolge intramolekularer Wasserstoffbrückenbildung bei tiefem Feld zu erwartende 2/3 Proton $H_{(d)}$ wird im Spektrum nicht beobachtet, da das vermutlich breite und flache Resonanzsignal sich nicht genügend vom Grundrauschen abhebt. Das Aromaten-Proton $H_{(a)}$ der Enolform liegt im Resonanzbereich der übrigen aromatischen Kerne, denn das Multiplett zwischen δ = 7,75 und δ = 7,0 ppm zeigt die Intensität für 8 2/3 Protonen. Als weiteres Indiz für die enolische Struktur kommt das Triplett (J = 6 Hz) bei δ = 2,68 ppm hinzu, dessen Integral 4/3 Protonen anzeigt und den Enol-$H_{(e)}$-Kernen zugeordnet werden kann. Die Tieffeldverschiebung im Vergleich zu den Keto-$H_{(e)}$-Protonen wird durch den Anisotropieeffekt der benachbarten Doppelbindung erklärt.
Aus der Diskussion des NMR-Spektrums von **43** läßt sich zusammenfassend ableiten, daß etwa 1/3 Keton mit 2/3 Enol im Tautomeriegleichgewicht stehen (bei Betrachtung der Chloroformlösung bei Raumtemperatur).

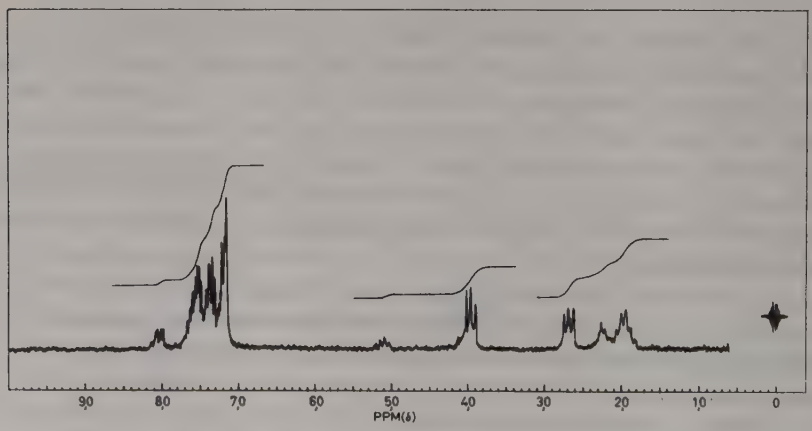


Abb. 9: NMR-Spektrum von **43** in $CDCl_3$ (100 MHz)

II. Hg(II)-AeDTA - Dehydrierungen der o-Amino-phenole

1. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-pyrrolidin (**14**)

1,0 g **14**, 5,29 g gelbes Quecksilberoxid und 9,13 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Der Reaktionsansatz färbte sich sofort dunkelgrün. Die Farbe wechselte nach ca. 2 Min. nach dunkelrot und die Abscheidung von Quecksilber setzte ein.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	245,7 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN
	Gef.:	155,5 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN (63,3 % d. Th.)

Aus dem vermutlich polymeren Reaktionsgemisch konnte keine einheitliche Substanz isoliert werden.

2. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-piperidin (**15**)

1,0 g **15**, 4,89 g gelbes Quecksilberoxid und 8,46 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Quecksilberabscheidung trat spontan ein. Die Farbe des Ansatzes nach Beendigung der Reaktion war gelblich rötlich.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	227,1 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN
	Gef.:	246,5 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN (108,5 % d. Th.)

Der bei der Aufarbeitung anfallende, dc-einheitliche Rückstand (Fließm. II) wurde aus Essigester umkristallisiert und als 1-(2-Hydroxy-phenyl)-piperidon-(2) (**46**) identifiziert.

Schmp.: 146,5 - 147,5°

Ausbeute: 1030 mg (95,5 % d. Th.)

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung bei 3050 cm^{-1} (breit)
Lactamcarbonyl-Valenzschw. bei 1610 cm^{-1} (Schulter)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1670 und 1485 cm^{-1}

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191,2) Ber.: C 69,10 H 6,85 N 7,33
Gef.: C 69,09 H 6,87 N 7,38
Ber.: Mol.-Masse 191,2 Gef.: Mol.-Masse 191 (ms)

3. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-morpholin (**16**)

1,0 g **16**, 4,85 g gelbes Quecksilberoxid und 8,42 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Reaktionsdauer betrug 150 Min., Quecksilberabscheidung setzte nach ca. 10 Min. allmählich ein. Die Farbe der Lösung nach Ablauf der Reaktionszeit war dunkelrot.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:
Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 224,6 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN
Gef.: 141,8 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN
(63,1 % d. Th.)

Nach Aufarbeiten des Dehydrierungsansatzes verblieb ein Rückstand von 945 mg, der laut DC (Fließm. II) neben erheblichen polymeren Anteilen noch Ausgangsverbindung enthielt. Polymeren-Abtrennung über eine Kieselgelsäule (15 cm lang, Ø 2 cm) und Ausschütteln des Eluats mit 1proz. Salzsäure ergab nach üblicher Isolierung 370 mg Reaktionsprodukt, das durch seine analytischen Daten als
1-(2-Hydroxy-phenyl)-morpholon-(2) (**47**) erkannt wurde.

Schmp.: 163 - 164°
Ausbeute: 370 mg (34 % d. Th.)

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung bei 3050 cm^{-1} (breit)
Lactamcarbonyl-Valenzschw. bei 1615 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1570 und 1485 cm^{-1}

$C_{10}H_{11}NO_3$ (193,2) Ber.: C 62,16 H 5,74 N 7,25
Gef.: C 61,88 H 5,70 N 7,31
Ber.: Mol-Masse 193,2 Gef.: Mol.-Masse 193 (ms)

4. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Hydroxy-phenyl)-hexamethylenimin (**17**)

1,0 g **17**, 4,51 g gelbes Quecksilberoxid und 7,78 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Nach spontanem Reaktionseintritt nahm die Lösung allmählich rötliche Färbung an.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:
Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 208,8 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
Gef.: 180,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
(86,2 % d. Th.)

Die Aufarbeitung des Ansatzes erbrachte 1020 mg eines schnell kristallin erstarrenden, dc-einheitlichen (Fließm. II) Rückstandes, aus dem durch Umkristallisation aus Essigester 965 mg 1-(2-Hydroxy-phenyl)-caprolactam (**48**) isoliert wurden.

Schmp.: 150,5 - 151,5°
Ausbeute: 965 mg (90,4 % d. Th.)

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung bei 3100 cm^{-1} (breit)
Lactamcarbonyl-Valenzschw. bei 1615 cm^{-1} (Schulter)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1578 und 1490 cm^{-1}

$C_{12}H_{15}NO_2$ (205,3) Ber.: C 70,20 H 7,36 N 6,82
Gef.: C 69,94 H 7,36 N 6,76
Ber.: Mol.-Masse 205,3 Gef.: Mol.-Masse 205 (ms)

III. Hg(II)-AeDTA - Dehydrierungen der Phenylpiperidin-Derivate

1. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin (18)

1,0 g **18**, 4,59 g gelbes Quecksilberoxid und 7,94 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Quecksilberabscheidung setzte nach ca. 1 Min. ein, die Farbe der Reaktionslösung wechselte von schwach grünlich nach tief dunkelrot.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	212,5 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	166,5 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
		(78,5 % d. Th.)

Das vermutlich polymere Reaktionsprodukt konnte nicht charakterisiert werden.

2. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Methyl-phenyl)-piperidin (19)

1,0 g (0,0057 mol) **19**, 2,47 g gelbes Quecksilberoxid, 4,27 g AeDTA (= 4 Oxidat.-Äquiv.) wurden zusammen mit 2,0 g (0,012 mol) Acetylendicarbonsäurediäthylester in die Dehydrierungsreaktion eingesetzt. Die Farbe des Ansatzes wechselte von zunächst rötlich-gelb nach grün (lt. DC - Fließm. II - eine Mischfarbe von gelb und blau).

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	114,7 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	85,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
		(74,1 % d. Th.)

Die Aufarbeitung ging in der üblichen Weise vor sich. Das isolierte zähölige Reaktionsprodukt von rötlich-gelber Farbe enthielt lt. DC (Fließm. II) keine Ausgangssubstanz mehr, aber

etwas Acetylendicarbonsäureester sowie vermutlich polymere Anteile. Der Rückstand wurde in 20 ml 99proz. Äthanol gelöst und mit Perchlorsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Nach Zugabe von Äther fielen langsam gelbliche Kristalle aus, die durch wiederholtes Lösen in Chloroform und Ausfällen mit Äther gereinigt wurden.

Perchlorat: Umkristallisation aus Chloroform / Äther
Schmp.: 128,5 - 130,5°
Ausbeute: 1,30 g entspr. 1,01 g Base (51,3 % d. Th.)

$C_{20}H_{25}NO_4 \cdot HClO_4$ (443,9) Ber.: C 54,11 H 5,91 N 3,16
Gef.: C 53,74 H 5,86 N 3,11

Base:
Ber.: Mol.-Masse 343,4 Gef.: Mol.-Masse 343 (ms)

Die spektralen Daten der Base und ihres Perchlorates sowie die Elementaranalyse charakterisierten die Substanz als [1-(2-Methyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridyl-(5)]-maleinsäurediäthylester (**51**).

Ein Blindversuch, bei dem nur Acetylendicarbonsäurediäthylester und Dehydrierungsreagenz eingesetzt wurden, ergab nur minimale Quecksilberabscheidung, wobei der Ansatz eine blaue Färbung annahm.

Bei Einsatz von 5,0 g (0,028 mol) **19**, 7,0 g (0,041 mol) Acetylendicarbonsäureester und den entsprechenden Mengen an gelbem Quecksilberoxid und AeDTA steigerte sich die Ausbeute auf 82,4 % d. Th. (9,8 g Base).

IV. Hg(II)-AeDTA - Dehydrierungen der o-Amino-benzylamine

1. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Aminomethyl-phenyl)-pyrrolidin (21)

1,0 g **21**, 4,91 g gelbes Quecksilberoxid und 8,49 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Reaktion setzte spontan ein, in deren Verlauf sich die Lösung rötlich verfärbte.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 227,4 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
Gef.: 180,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
(79,2 % d. Th.)

Der nach üblicher Aufarbeitung anfallende Rückstand zeigte im DC (Fließm. III) Einheitlichkeit. Er wurde über das Perchlorat gereinigt und als 1,4-Dihydro-1,2-trimethylen-chinazolin (**54**) identifiziert.

Freisetzen der Base lieferte feine weiße Kristalle, die sich an der Luft rasch verfärbten. Dabei trat allmähliche Oxidation zum entsprechenden Chinazolinon-(4) ein, wie der DC-Vergleich (Fließm. II, III) mit authentischem Material und die Kontrolle anhand der spektralen Daten bewiesen.

Ausbeute: 935 mg (95,7 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther
Schmp.: 169,5 - 170°

IR-Spektrum: Amidinium-Valenzschwingung bei 1670 cm^{-1} (stark)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1560 und 1485 cm^{-1}

$C_{11}H_{12}N_2 \cdot HClO_4$ (272,7) Ber.: C 48,45 H 4,81 N 10,28
Gef.: C 48,42 H 4,78 N 10,14

Base:

Ber.: Mol.-Masse 172,2 Gef.: Mol.-Masse 172 (ms)

2. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Aminomethyl-phenyl)-piperidin (**23**)

1,0 g **23**, 4,56 g gelbes Quecksilberoxid und 7,87 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Nach spontanem Einsetzen der Quecksilberabscheidung färbte sich die Reaktionslösung schwach rötlich-gelb.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	211,8 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	199,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN (94 % d. Th.)

Die Aufarbeitung des Dehydrierungsansatzes lieferte 940 mg 1,4-Dihydro-1,2-tetramethylen-chinazolin (**55**).

Während mit Perchlorsäure wiederum ein stabiles Salz erhalten wurde, zeigte die freie Base leichte Oxidierbarkeit.

Ausbeute: 940 mg (95,9 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther

Schmp.: 166 - 168°

IR-Spektrum: Amidinium-Valenzschwingung bei 1638 cm^{-1} (stark)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1563 und 1484 cm^{-1}

$C_{12}H_{14}N_2 \cdot HClO_4$ (286,8) Ber.: C 50,25 H 5,27 N 9,77
Gef.: C 50,05 H 5,27 N 9,88

Base:

Ber.: Mol.-Masse 186,3 Gef.: Mol.-Masse 186 (ms)

3. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Aminomethyl-phenyl)-hexamethylenimin (**25**)

1,0 g **25**, 4,26 g gelbes Quecksilberoxid und 7,34 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Reaktion setzte wieder rasch ein und zeigte den üblichen Verlauf.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	197,9 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	155,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN (78,3 % d. Th.)

Die Dehydrierung lieferte 925 mg
1,4-Dihydro-1,2-pentamethylen-chinazolin (**56**).
In Analogie zu **54** zeigte die freie Base Oxidationsempfindlichkeit, während das Perchlorat stabil war.

Ausbeute: 925 mg (94,4 % d. Th.)

Perchlorat: Umkristallisation aus Äthanol / Äther
Schmp.: 176 - 177°

IR-Spektrum: Amidinium-Valenzschwingung bei 1630 cm^{-1} (stark)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1550 und 1470 cm^{-1}

$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HClO_4$ (300,7) Ber.: C 51,92 H 5,70 N 9,32
Gef.: C 51,78 H 5,71 N 9,23

Base:
Ber.: Mol.-Masse 200,3 Gef.: Mol.-Masse 200 (ms)

V. Hg(II)-AeDTA - Dehydrierungen der o-Amino-acetophenone

1. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Acetyl-phenyl)-pyrrolidin (**27**)

1,53 g Perchlorat (entspr. 1,0 g **27** Base), 4,59 g gelbes Quecksilberoxid und 7,93 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.)in 40 ml Wasser. Die Quecksilberabscheidung setzte allmählich ein, der Ansatz hatte nach Beendigung der Reaktion gelbe Färbung.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	213,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	178,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
		(83,5 % d. Th.)

Während unter den üblichen Reaktionsbedingungen nach 60 Min. Reaktionsdauer 24 % der Ausgangsverbindung (**27**) zurückgewonnen wurden, zeigte sich bei Arbeiten in rein wässeriger Lösung im DC-Vergleich (Fließm. II) vollständige Umsetzung. Ferner ging aus dem DC hervor, daß neben einem Hauptprodukt auch mengenmäßig geringe Anteile von Nebenprodukten anfielen.
Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes ergab 1030 mg Dehydrierungsprodukt, das in 20 ml Benzol gelöst wurde. Nach Zugabe von wenig Petroläther (50/70) bis zur Trübung fielen 70 mg feiner Kristallnadeln an, die nochmals aus Wasser umkristallisiert wurden.
Aufgrund der spektralen Daten wurde die Substanz als 1,2-Trimethylen-chinolon-(4)(**59**) charakterisiert.

Schmp.: 173 - 174°
Ausbeute: 70 mg (7 % d. Th.)

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung bei 1615 cm^{-1}

$C_{12}H_{11}NO$	(185,2)	Ber.:	C 77,82 H 5,99 N 7,56
		Gef.:	C 77,41 H 5,95 N 7,50

Ber.: Mol.-Masse 185,2 Gef.: Mol.-Masse 185 (ms)

Das bei der Isolierung von **59** erhaltene Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und erneut mit Petroläther (50/70) versetzt, wobei 857 mg einer Substanz anfielen, die als 1-(2-Acetyl-phenyl)-pyrrolidon-(2) (**57**) identifiziert wurde.

Schmp.: 88 - 89°
Ausbeute: 857 mg (79 % d. Th.)

IR-Spektrum: Carbonyl- und Lactamcarbonyl-Valenzschwingung bei 1675 cm^{-1} (breit)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1590 und 1480 cm^{-1}

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203,2) Ber.: C 70,93 H 6,45 N 6,89
Gef.: C 70,73 H 6,47 N 6,72
Ber.: Mol.-Masse 203,2 Gef.: Mol.-Masse 203 (ms)

Aus dem Filtrat von **57** war zwar im DC (Fließm. II) noch eine weitere Substanz schwach erkennbar, die Isolierung gelang jedoch nicht. Es kann vermutet werden, daß es sich um die analoge Aldehydverbindung zu **63** handelt.

2. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Acetyl-phenyl)-piperidin (**28**)

1,50 g Perchlorat (entspr. 1,0 g **28** Base), 4,25 g gelbes Quecksilberoxid und 7,34 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.) in 40 ml Wasser. Die Dehydrierungsreaktion setzte allmählich ein, der Ansatz nahm Gelbfärbung an.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:
Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 196,8 ml 0,1 N $\underset{=}{NH_4}SCN$
Gef.: 180,5 ml 0,1 N $\underset{=}{NH_4}SCN$
(91,7 % d. Th.)

Die Untersuchung des Ansatzes im DC (Fließm. II) zeigte nahezu identische Verhältnisse bezüglich der Produktverteilung des Pyrrolidin-Derivates. Demzufolge wurde die Aufarbeitung in gleicher Weise durchgeführt.

Die erste Fraktion der Umkristallisation aus Benzol / Petroläther (50/70) erbrachte 50 mg
1,2-Tetramethylen-chinolon-(4) (**60**).

Schmp.: 192 - 193°
Ausbeute: 50 mg (5 % d. Th.)

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung bei 1615 cm^{-1}

$C_{13}H_{13}NO$ (199,2) Ber.: C 78,38 H 6,58 N 7,03
Gef.: C 78,17 H 6,64 N 7,04
Ber.: Mol.-Masse 199,2 Gef.: Mol.-Masse 199 (ms)

Das bei der Isolierung von **60** anfallende Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und mit Petroläther (50/70) 817 mg einer Substanz ausgefällt, die sich als Lactam auswies:
1-(2-Acetyl-phenyl)-piperidon-(2) (**58**)

Schmp.: 84 - 85°
Ausbeute: 817 mg (76,4 % d. Th.)

IR-Spektrum: C = O- Valenzschwingung (Keton) bei 1685 cm^{-1} (Schulter)
Lactamcarbonyl-Valenzschw. bei 1635 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1595 und 1475 cm^{-1}

$C_{13}H_{15}NO_2$ (217,3) Ber.: C 71,85 H 6,96 N 6,45
Gef.: C 71,86 H 7,04 N 6,42
Ber.: Mol.-Masse 217,3 Gef.: Mol.-Masse 217 (ms)

Im Filtrat von **58** konnten wiederum Spuren einer Substanz gefunden werden, die vermutlich ein Analoges von **63** darstellt, wie aus dem dc-Vergleich hervorging.

3. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Acetyl-phenyl)-hexamethylenimin (**29**)

1,46 g Perchlorat (entspr. 1,0 g **29** Base), 3,99 g gelbes Quecksilberoxid und 6,89 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.) in 40 ml Wasser. Die Abscheidung von Quecksilber setzte allmählich ein, der Ansatz nahm dabei eine kräftig gelbe Färbung an.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	184,8 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	100,2 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
		(54,2 % d. Th.)

Die übliche Aufarbeitung ergab 1020 mg gelbes Dehydrierungsprodukt, das neben offensichtlich polymeren Anteilen 2 Nebenprodukte enthielt, die durch dc-Vergleich (Fließm. II, III) den Lactamen bzw. Chinolonen zugeordnet werden konnte.
Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch SC (Kieselgel Woelm, 30 cm, 2 cm Ø, Elutionsmittel Chloroform / Äthanol 10:1, Tropfgeschw. ca 1 Tr./Sec.). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurden 850 mg eines gelben, öligen Materials erhalten, dessen spektrale Daten die Substanz als
6-[(2-Acetyl-phenyl)-amino]-hexanal (**63**) kennzeichneten.

Ausbeute: 850 mg (79 % d. Th.)

IR-Spektrum: NH- Valenzschwingung (sek. Amin) bei 3305 cm^{-1}
($CHCl_3$) C = O- Valenzschw. (Aldehyd) bei 1715 cm^{-1}
C = O- Valenzschw. (Keton) bei 1620 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1565 und 1505 cm^{-1}

$C_{14}H_{19}NO_2$ (233,3)

Ber.: Mol.-Masse 233,3 Gef.: Mol.-Masse 233 (ms)

Darstellung des Dioxims von **63**

0,5 g **63** und 0,5 g Hydroxylaminhydrochlorid wurden in 10 ml Pyridin gelöst und 10 h magnetisch gerührt. Danach wurde 6 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend weitere 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 200 ml Eiswasser gegeben und mit konz. Salzsäure vorsichtig angesäuert. Ausäthern und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. ergab eine Festsubstanz, die aus Chloroform umkristallisiert wurde.

Schmp.: 120,5 - 121°

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung und
NH- Valenzschw. (sek. Amin) bei 3355 und 3295 cm^{-1}

C = N- Valenzschw. (Oxim) bei 1600 cm^{-1} (stark)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1560 und 1510 cm^{-1}

$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (263,4) Ber.: C 63,83 H 8,04 N 15,96
Gef.: C 63,55 H 8,14 N 15,92

Ber.: Mol.-Masse 263,4 Gef.: Mol.-Masse 263 (ms)

Wie den spektralen Daten, sowie der Elementaranalyse zu entnehmen war, entstand bei dem angegebenen Oximierungsverfahren das Dioxim **65**.
Hingegen blieben Versuche, **63** zu acylieren oder in das Salz überzuführen, erfolglos.

4. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Acetyl-phenyl)-heptamethylenimin (**30**)

1,43 g Perchlorat (entspr. 1,0 g **30** Base), 3,73 g gelbes Quecksilberoxid und 6,44 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Reaktion setzte zögernd ein, dabei nahm der Ansatz gelbe Färbung an.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:
Für 4 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 172,7 ml 0,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN
Gef.: 88,8 ml o,1 $\underline{\underline{N}}$ NH_4SCN
(51,4 % d. Th.)

Die Aufarbeitung und Trennung des Reaktionsgemisches wurde in gleicher Weise wie bei **29** beschrieben durchgeführt und lieferte 82o mg 7-[(2-Acetyl-phenyl)-amino]-heptanal (**64**).
Ausbeute: 820 mg (76,6 % d. Th.)

IR-Spektrum: NH- Valenzschwingung (sek. Amin) bei 3300 cm^{-1}
($CHCl_3$) C = O- Valenzschw. (Aldehyd) bei 1712 cm^{-1}
C = O- Valenzschw. (Keton) bei 1620 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1563 und 1500 cm^{-1}

$C_{15}H_{21}NO_2$ (247,3)

Ber.: Mol.-Masse 247,3 Gef.: Mol.-Masse 247 (ms)

Darstellung des Dioxims von **64**

0,5 g **64** und 0,5 g Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ml Pyridin wurden analog zu **63** zur Reaktion gebracht. Das Endprodukt **66** ließ sich aus Tetrachlorkohlenstoff rein erhalten.

Schmp.: 94 - 95°

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung und
NH- Valenzschw. (sek. Amin) bei 3355 und 3290 cm^{-1}
C = N- Valenzschw. (Oxim) bei 1598 cm^{-1} (stark)
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1555 und 1508 cm^{-1}

$C_{15}H_{23}N_3O_2$ (277,4) Ber.: C 64,94 H 8,36 N 15,15
Gef.: C 64,78 H 8,40 N 15,00

Ber.: Mol.-Masse 277,4 Gef.: Mol.-Masse 277 (ms)

5. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von **27** in Deuteriumoxid

0,5 g Perchlorat (entspr. 0,33 g **27** Base) wurde mit der berechneten Menge an Dehydrierungsreagenz in 10 ml D_2O unter den üblichen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz ohne Zusatz von Ammoniak mit Chloroform extrahiert. Die NMR-Spektren der isolierten Reaktionsprodukte **57** und **59** zeigten anhand der fehlenden Resonanzsignale im Vergleich mit den undeuterierten, ansonsten identischen Verbindungen, daß Deuterierung in 3-Stellung im Amin-Anteil eingetreten war; ferner war im Methylketon-Bereich ein Austausch erkennbar.

Die Blindversuche wurden mit **27** und **57** in gleicher Weise ohne Zugabe von Quecksilberoxid durchgeführt. Während **27** quantitativen Austausch der Acetyl-Protonen erfuhr, lag die Deuterierungsquote von **57** praktisch bei null.

6. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-(2-Benzoyl-phenyl)-piperidin (**31**)

1,0 g **31**, 3,21 g gelbes Quecksilberoxid und 5,55 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Die Quecksilberabscheidung setzte allmählich ein, der Ansatz zeigte gegen Ende der Reaktionszeit rotgelbe Färbung.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	148,6 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	95,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN (63,9 % d. Th.)

Während der Dehydrierungsreaktion war zu beobachten, daß ein offensichtlich im Ansatz schwerlösliches Reaktionsprodukt abgeschieden wurde. Die Untersuchung im DC zeigte, daß die Dehydrierung von **31** 2 unterschiedliche Umsetzungsprodukte lieferte. Den Hauptanteil bildete das schwerlösliche, gefärbte Produkt von zähöliger Konsistenz mit größerem R_f-Wert (Fließmittel II), während das nur in geringer Menge anfallende Nebenprodukt mit niedrigem R_f-Wert in Lösung blieb.
Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in 50 ml 70proz. Äthanol aufgenommen und nach Zugabe von 1,0 g Natriumborhydrid 12 h magnetisch gerührt. Die Prüfung des Reduktionsgemisches im DC (Fließm. II, III) ergab keine Übereinstimmung mit dem Lactam **67**.

7. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von (2-Piperidino-phenyl)-phenyl-methanol (**32**)

1,0 g **32**, 3,24 g gelbes Quecksilberoxid und 5,60 g AeDTA (= 8 Oxidat.-Äquiv.). Bei spontanem Einsetzen der Dehydrierung wechselte die Farbe des Ansatzes allmählich von gelb nach rötlich.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	150,5 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
	Gef.:	141,0 ml 0,1 $\underline{N}$ NH_4SCN
		(93,7 % d. Th.)

Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man einen kristallinen Rückstand, der aus Essigester umkristallisiert wurde:

[2-(Piperidon-2)-phenyl]-phenyl-methanol (67)

Schmp.: 138,5 - 139,5°

Ausbeute: 970 mg (92,2 % d. Th.)

IR-Spektrum: OH- Valenzschwingung bei 3215 cm^{-1} (breit)
Lactamcarbonyl-Valenzschw. bei 1618 cm^{-1}
C = C- Valenzschw. (Aromat) bei 1592 und 1477 cm^{-1}

$C_{18}H_{19}NO_2$	(281,3)	Ber.:	C 76,85 H 6,80 N 4,98
		Gef.:	C 76,85 H 6,99 N 4,94

Ber.: Mol.-Masse 281,3 Gef.: Mol.-Masse 281 (ms)

LITERATURVERZEICHNIS

1) H. MÖHRLE und S. MAYER, Tetrahedron Letters (London) 1967, 5173

2) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 299, 122 (1966) und frühere Mitt.

3) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Arch. Pharmaz. 306, 541 (1973)

4) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Tetrahedron (London) 27, 3695 (1971)

5) R. FEIL, Dissertation Tüblingen 1970

6) H. MÖHRLE und S. MAYER, Tetrahedron Letters (London) 1968, 889 und 1471

7) M. M. SIDKY und A. A. EL-KATEB, Arch. Pharmaz. 301, 571 (1968)

8) M. D. NAIR und R. ADAMS, J. Amer. chem. Soc. 83, 3518 (1961)

9) E. LELLMANN und R. JUST, Chem. Ber. 24, 2103 (1891)

10) C. B. KREMER, M. MELTSNER und L. GREENSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 61, 2552 (1939)

11) K. H. SAUNDERS, J. chem. Soc. (London) 1955, 3275

12) O. METH-COHN, R. K. SMALLEY und H. SUSCHITZKY, J. chem. Soc. (London) 1963, 1666

13) L. BIRKOFER und G. DAUM, Chem. Ber. 95, 183 (1962)

14) A. H. SOMMERS, J. Amer. chem. Soc. 78, 2439 (1956)

15) A. H. SOMMERS und S. E. AALAND, J. Amer. chem. Soc. 75, 5280 (1953)

16) A. W. CAMPBELL und M. C. REED, Ind. eng. Chem. 28, 656 (1936)

17) H.-J. HEMMERLING, Dissertation Berlin 1975

18) R. F. NYSTROM und W. G. BROWN, J. Amer. chem. Soc. 70, 3738 (1948)

19) H. BADER, A. R. HANSEN und F. J. McCARTY, J. Org. Chem. 31, 2319,(1966)

20) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Arch. Pharmaz. 302, 291 (1969)

21) W. REPPE et al., Liebigs Ann. Chem. 596, 209 (1955)

22) G. MORGAN und J. STEWART, J. chem. Soc. (London) 1938, 1292

23) R. HUISGEN und H. RIST, Liebigs Ann. Chem. 594, 159 (1955)

24) W. L. MOSBY, J. Org. Chem. 24, 419 (1959)

25) F. BOHLMANN und C. ARNDT, Chem. Ber. 91, 2167 (1958)

26) J. KNABE und H. ROLOFF, Arch. Pharmaz. 298, 561 (1965)

27) H. A. STAAB, Chem. Ber. 89, 1927 (1956)

28) H. A. STAAB, Chem. Ber. 90, 1320 (1957)

29) H. A. STAAB, W. OTTING und A. UEBERLE, Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem. 61, 1000 (1957)

30) C. A. GROB und P. W. SCHIESS, Angew. Chem. 79, 1 (1967)

31) C. A. GROB, Angew. Chem. 81, 543 (1969)

32) L. SPIEGEL und H. KAUFMANN, Chem. Ber. 41, 679 (1908)

33) H. KESSLER, Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges. 39, 201 (1969)

34) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 299, 18 (1966)

35) G. A. BERCHTOLD und G. F. UHLIG, J. Org. Chem. 28, 1459 (1963)

36) A. MICHAEL, J. prakt. Chem. 35, 349 (1887)

37) E. WINTERFELDT in Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie, Band VI, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1970, S. 230

38) S. STERNHELL, Rev. pure appl. Chem. 14, 15 (1964)

39) H. A. SZYMANSKI und R. E. YELIN, NMR Band Handbook IFI/Plenum New York-Washington 1968

40) H.-J. MÜLLER, Dissertation Berlin 1973

41) R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds Vol. 4
John Wiley & Sons Inc. New York, London (1960) S. 139

42) S. FORSÉN und M. NILSSON in S. PATAI und J. ZABICKY
The Chemistry of the Carbonyl Group Vol. 2
Interscience Publishers (1970) S. 163 ff.

43) H. MÖHRLE und S. MAYER, Arch. Pharmaz. 302, 481 (1969)

44) A. GERO, J. Org. Chem. 19, 1960 (1954)

45) G. J. KARABATSOS und R. A. TALLER, Tetrahedron (London) 24, 3347 (1968)

47) E. LELLMANN und W. GELLER, Chem. Ber. 21, 2281 (1888)

48) M. K. SEIKEL, J. Amer. chem. Soc. 62, 750 (1940)

49) F. PIETRA und F. DEL CIMA, J. Org. Chem. 33, 1411 (1968)

50) M. KATAYANAGI, C. A. 44, 1987a (1950)

LEBENSLAUF

Am 2. März 1943 wurde ich, Joachim Hermann Gerloff, als Sohn des Botanikers Dr. Johannes Gerloff und seiner Ehefrau Sabine, geb. Kraemer, in Berlin-Wilmersdorf geboren.
Nach Absolvierung der Grund- und Oberschule bestand ich im März 1963 das Abitur, um mit Beginn des Sommersemesters 1963 das Studium der Chemie an der Freien Universität Berlin aufzunehmen.
Nach zwei Semestern wechselte ich das Studienfach und trat im April 1964 als Apothekerpraktikant in die Tauern-Apotheke, Berlin-Mariendorf, ein. Die pharmazeutische Vorprüfung bestand ich im März 1966.
Zum Sommersemester 1968 erhielt ich die Zulassung zum Pharmaziestudium an der Freien Universität Berlin, das ich im April 1971 mit der pharmazeutischen Prüfung abschloß.
Nach halbjähriger Kandidatenzeit in der Tauern-Apotheke, Berlin, begann ich am 1. Oktober 1971 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Möhrle mit der vorliegenden Arbeit. Seitdem bin ich als wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut der FU beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren, außer Herrn Prof. Dr. Möhrle, die Herren Professoren und Dozenten :

F. Eiden, K.-H. Frömming, K. Rehse, G. Schenck (Pharmazie)
H. Gnichtel, K. F. Jahr, G. Manecke (Chemie)
R. Hänsel, L. Langhammer, H. Rimpler (Pharmakognosie)
H. Lassen, S. Wilking (Physik)
J. Reinert, H. Scholz, G. M. Schulze (Botanik)
F. v. Bruchhausen (Pharmakologie)
B. Schmidt (Hygiene)

Bamberger Fotodruck
GmbH & Co. KG
86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str. 9b · Tel. 0951/21617 [5 4414]
Schadel & Wehle